



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Yalçın ARAL

**GESTASYONEL DİYABETTE PLAZMA ÇEMERİN
DÜZEYLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Esra Nur ADEMOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yetişmemde emeği geçen, her türlü sorunumda bana destek olan, hem benim hem de tüm arkadaşlarımla sevgisini kazanan anlayışlı, sabırlı ve babacan çok sevgili hocam klinik şefimiz Sayın Doçent Doktor Yalçın Aral'a,

Endokrini öğrenmeye büyük katkıları olan, değerli bilgilerini benimle paylaşan, her konuda benden yardımını esirgemeyen değerli başasistanımız Uzm. Dr. Cavit Çulha'ya, uzmanlarımızdan Dr. Gönül Koç, Süheyla Görar, Zehra Berberoğlu'na,

Birlikte zevkle çalıştığım ve desteklerini gördüğüm sevgili asistan meslektaşlarıma,

Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde katkıları bulunan sevgili arkadaşlarım Dr. Müge Keskin'e, Dr. Zehra Candan'a,

İstatistik aşamasında yardımlarını aldığım sevgili kardeşlerim Erkcan Özcan ve Feyza Ademoğlu Özcan'a,

Serviste ve polikliniklerde birlikte çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlarımıza,

Beni yetiştiren ve her zaman yanımda olan, desteklerini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esra Nur ADEMOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
1.1. TANIM ve YAKLAŞIM	1
1.2. AMAÇ ve HİPOTEZ	1
1.3. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ	2
1.4. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANIM ve PREVALANS	3
2.2. ETYOPATOGENEZ	3
2.2.1. Gestasyonel Diyabeti Etkileyen Diğer Faktörler.....	5
2.2. GESTASYONEL DİYABET RISK FAKTÖRLERİ	10
2.3. GESTASYONEL DİYABET TARAMASI	11
2.4. TANI.....	14
2.5. GDM TAKIP VE TEDAVISI.....	16
2.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	16
2.5.2. İnsülin Tedavisi	17
2.5.3. Oral Antidiyabetik Tedavi.....	18
2.5.4. Obstetrik İzlem	19

2.5.5. Uzun Dönem Takip	19
2.6. CHEMERIN.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ.....	25
3.2. İSTATİSTİK.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	39
7. TÜRKÇE ÖZET	40
8. ABSTRACT.....	42
9. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AGOG	: Amerikan jinekolojist ve obstetrisyenler derneği
AKG	: Açlık kan glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
CRP	: C reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Food and Drug Administration (Gıda ve İlaç Yönetimi)
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT-4	: Glukoz transporter -4
GTT	: Glukoz tolerans testi
HbA1c	: Glikozile hemoglobin A1c
Hcs	: Human koryonik somatotropin
hPGH	: Human plasenta growth hormonu
hPL	: Human plasental laktojen
IAUPDSG	: Uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grubu
IGF	: İnsülin benzeri growth faktör
IGF-1	: İnsülin benzeri growth faktör-1
IGF-2	: İnsülin benzeri growth faktör-2
IR	: İnsülin reseptörü
IRS	: İnsülin reseptör substratı
IL-6	: İnterlökin 6
IRS-1	: İnsülin reseptör substrat
KG	: Kan glukozu
MODY	: Gençlerde erişkin tipi diyabet
NEFA	: Non esterifiye yağ asitleri
NPH	: Nötral Protamine Hagedorn
OAD	: Oral anti diyabetik
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PPKŞ	: Post prandial kan şekeri

PPR- γ	: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör Gama
PRL	: Prolaktin
RARRES2	: Retinoik asit reseptör responder 2
SD	: Standart sapma
β	: Beta
sT3	: Serbest L-tri iyodo tironin
sT4	: Serbest L-tiroksin
T1DM	: Tip 1 Diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes mellitus
TG	: Trigliserit
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TSH	: Tiroid stimule edici hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Kontrol ve gestasyonel diyabet guruplarına göre chemerin düzeylerinin dağılımı27
- Şekil 2.** Kontrol ve gastasyonel diyabet guruplarına göre BMI düzeylerinin dağılımı29
- Şekil 3.** Kontrol ve Gestasyonel diyabet guruplarına göre HOMA-IR düzeylerinin dağılımı30

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	24. haftadan önce gestasyonel diyabete yaklaşım	13
Tablo 2.	GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri	15
Tablo 3.	Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	15
Tablo 4.	GDM tanı kriteri (ADA 2012).....	16
Tablo 5.	Hastaların demografik ve laboratuvar verileri.....	28
Tablo 7.	BMI'e göre kısmi düzeltme yaptıktan sonra chemerin ile tek değişkenli korelasyon analizi	32
Tablo 8.	Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi.....	32

1. GİRİŞ

1.1. TANIM ve YAKLAŞIM

Gestasyonel diyabet ilk kez hamilelikte tesbit edilen veya başlangıcı hamileliğe dayanan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanırken (1) 2010'da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu tarafından (IADPSG) terminolojide bir değişikliğe gidilmiştir. Ocak 2011'de ise ADA bu öneriyi kabul ederken, ACOG konu hakkında net bir tutum izlememiştir. Yeni tanımlamaya göre gebelik sırasında tanımlanan diyabet 'aşikar' veya 'gestasyonel' diyabet olarak sınıflandırılmaktadır (2). Tedavi edilmediği takdirde annenin ileriki yaşamında tip 2 Diyabetes Mellitus'a (T2DM) sebep olabileceği gibi fetusta konjenital anomalilere ve doğum sonrası dönemde çocuklarda obezite ve diyabet gelişme riskinde artışa da neden olmaktadır. 5 yıl içerisinde Tip 2 DM gelişme kümülatif insidansı %50'dir. Diyabetle komplike olmuş gebeliklerin ise %90'ını GDM teşkil etmektedir. GDM sıklığı %1-14'dür ve Tip 2 DM ve IGT prevalansına benzemektedir. Olguların büyük çoğunluğunda glukoz intoleransı gebelik sırasında başlamıştır. Daha az bir kısım hastada ise daha önceden fark edilmemiş Tip 2 DM vardır. Olguların yaklaşık %10'unda adacık hücre antikörleri pozitifdir. Bu olgularda ileride Tip 1 DM gelişme riski tam olarak bilinmemektedir. Tedavide sadece beslenme tedavisi yeterli olabileceği gibi glisemi regülasyonu için insülin kullanımı da gerekebilmektedir.

1.2. AMAÇ ve HİPOTEZ

Chemerin yeni bir adipokin olup insulin direnci, obezite ve Tip 2 DM patogenezinde önemli bir role sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite ilişkili Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet arasında benzer patojenik mekanizmalar saptanmıştır. Metabolik sendromda kan chemerin düzeylerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen GDM ve chemerin ilişkisini inceleyen sadece bir tane çalışma mevcuttur. Bu çalışmada 24-30 haftalık gebeliği olan GDM tanısı alan hastalar ile sağlıklı gebeliği olan kontrol grubunun biyokimyasal ve klinik özellikleri ile

chemerin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada GDM ve chemerin ilişkisini, GDM etyopatogenezinde chemerinin yerini, chemerini etkileyen faktörleri ve metabolik parametreler ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

1.3. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ

Literatürde chemerin ve T2DM, obezite, metabolik sendrom ilişkisini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen, GDM ve chemerin ilişkisi ile ilgili sadece bir tane çalışma vardır. GDM etyopatogenezinde chemerinin önemi ve kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla bu çalışma düzenlenmiştir.

1.4. ÇALIŞMANIN İÇERİĞİ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD. Polikliniğine başvuran, 50 g OGTT tarama testi sonucu GDM ön tanısı alan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Kesin tanı 100 g OGTT testi yapılarak konmuştur. Kronik bir hastalığı olan veya daha önceden DM tanısı almış olan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Buna göre 24-30 hafta gebelikleri olan 48 GDM ve 32 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 80 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışma kapsamındaki gebelerde tam kan, rutin biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, insulin, homosistein, leptin, chemerin, hsCRP düzeyleri çalışıldı. HOMA IR hesaplandı. Tüm hastalarda antropometrik ölçümler yapıldı. Vücut kitle indeksi ölçüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANIM ve PREVALANS

Gestasyonel diyabet ilk kez hamilelikte tesbit edilen veya başlangıcı hamileliğe dayanan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanırken (1) 2010'da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu tarafından (IADPSG) terminolojide bir değişikliğe gidilmiştir. Yeni tanımlamaya göre gebelik sırasında tanımlanan diyabet 'aşikar' veya 'gestasyonel' diyabet olarak sınıflandırılmaktadır (2). Tedavi edilmediği takdirde anne, fetus ve yenidoğana ait riskleri, çocukluk çağı da dahil olmak üzere uzun dönemde getireceği riskler olmak üzere çeşitli etkileri vardır. Annenin ileriki yaşamında tip 2 diabetes mellitusa (T2 DM) sebep olabileceği gibi, fetusta konjenital anomalilere yol açabilir. GDM'li annelerin bebeklerinde makrozomi riski %44 iken, doğum travması riskinde %25 oranında artış görülmektedir. Diyabetle komplike olmuş gebeliklerin yaklaşık %90'ını GDM oluşturmaktadır (1). T2DM'ye dönüşme oranı takip edilme süresi ve çalışılan grubun sayısına bağlı olarak değişik oranlarda bildirilmektedir Yapılan prospektif çalışmalar GDM'li kadınların %30-50'sinde ileride tip 2 diabetes mellitus (T2DM) geliştiğini ortaya koymuştur (2). Prevalansı %1-%14'dür. Irk, etnik grup, test metodu ve tanı kriterlerine göre değişir. Afrika kökenli, Latin, yerli Amerikalı, Asyalı kadınlarda prevalansta artış söz konusudur. Yeni kriterler ile prevalans %18'dir. Olguların büyük çoğunluğunda glukoz intoleransı gebelik sırasında başlamıştır. Daha az bir kısım hastada ise daha önceden fark edilmemiş Tip 2 DM vardır. Olguların yaklaşık %10'unda adacık hücre antikorları pozitifdir. Bu olgularda ileride Tip 1 DM gelişme riski tam olarak bilinmemektedir. Nadiren tanı konmamış Tip 1 DM (T1DM) vakaları da bu dönemde tanı alabilirler. T1DM'nin prodromal döneminin gebelikte ortaya çıkması 1/10.000 oranındadır (3-4).

2.2. ETYOPATOGENEZ

Tip 2 DM'de olduğu gibi GDM olgularında da hem insülin direnci hem insülin sekresyon bozukluğu vardır (5-7). İki hastalığın risk faktörleri ve

prevalansları birbirine çok yakındır. Bu nedenle her iki hastalığın ortak etyolojileri olduğu ve birinin diğerinden önce geliştiği düşünülmektedir. Gebelik insülin sensitivitesinin bozulması ile karakterize bir durumdur. Her gebelikte gebeliğin ortalarına doğru başlayan ilerleyici bir insülin direnci vardır ve üçüncü trimestir sonlarına doğru Tip 2 DM'li hastalarda görülene benzer bir şekilde annede adipoz dokunun artması ve plasenta tarafından salgılanan hormonların etkisiyle oluşur. Diğer taraftan pankreas beta hücreleri artan insülin ihtiyacını telafi edebilmek için daha fazla insülin salgılamaya başlar. Gebelik ilerledikçe artan insülin direnci nedeni ile daha fazla insülin salgılanır ve böylece artan insülin ihtiyacı insülin salınımında artış ile bir çok gebede karşılanır. İnsülin salgısının bozulduğu noktada direnç baskın hale gelir ve hiperglisemi gelişir. Böyle olgularda intolerans gebeliğin ikinci yarısında gelişir ve doğuma kadar giderek şiddetlenir. Doğumdan sonra da kaybolur (8-9). GDM'li olguların çoğunda kronik insülin direnci zemininde beta hücre disfonksiyonu mevcuttur. GDM olgularında zaten gebeliğe bağlı fizyolojik olarak gelişen insülin direnci daha önceden var olan insülin direncine eklenir. Gebelikte insülin direncine hangi dokuların neden olduğu birçok araştırmaya konu olmuştur. Hayvan modellerinde iskelet kaslarında insülin aracılıklı glukoz kullanımında %40'lık azalma olduğunu ve benzer bulguların kalp kasında ve yağ hücrelerinde de olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan araştırmalar sonucu karaciğer insülin duyarlılığının değişip değişmediği tam olarak anlaşılammıştır. Hiperinsulinemik öglisemik klemp çalışmaları vücut ağırlığından bağımsız GDM olgularında karaciğerdeki glikoz üretiminin kontrol olgularına göre daha az baskılandığını göstermiştir (2,10). Gebelikte oluşan insülin direncinde, insüline duyarlı dokularda glukoz transportundaki postreseptör değişiklikler insülin duyarlılığının bozulmasında rol oynamaktadır. GDM'de tirozin fosforilasyonu, insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ekspresyonu ve glukoz transporter-4 (GLUT-4) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (11). Bu değişiklikler gebelikte düzeyi artan üreme hormonları; human plasental laktojen, progesteron, kortizol, human plasental somatotropin, prolaktin, GH etkileri ile gerçekleşmektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde artan östrojen ve progesteron, maternal glukometabolik değişimde rol oynar. Östrojen, insülin salgısını ve reseptör bağlanmasını artırırken, progesteron ters etki yaparak glukoz intoleransına yol açar. Gebelikte kortizol miktarı ise iki kat artmıştır.

Glukokortikoidler insülin reseptör fonksiyonunda bozulma, insülin reseptör substrat (IRS) miktarında azalmaya sebep olarak insülin direncine postreseptör mekanizmalarla katkıda bulunurlar (2, 12-13). Laktojen hormonlar (hPL, hGH, PRL), gebelikte gözlenen pankreas β hücre kitlesindeki artıştan sorumludur. Human plasental laktojen ikinci trimester başında yükselmeye başlar ve IRS-1 fosforilasyonunda azalmaya yol açarak belirgin insülin direncine neden olur. Human plasental laktojen gebelikte 30 kata kadar artan salınımıyla, pankreastan insülin salınımını arttırmaktadır. Gebe olmayan kadınlarda yapılan çalışmalarda, hPL'nin periferik insülin direncine sebep olabileceği gösterilmiştir (14). Gebelikteki insülin direncinden sorumlu tutulan bir diğer hormon da human plasental growth hormon (hPGH)'dur. Hipofizer growth hormondan 13 aminoasiti farklıdır. Gebelik boyunca hPGH salınımı 6-8 kat artış göstererek, 20. hafta civarında annenin dolaşımındaki normal GH'nun yerini alır. Yapılan deneysel çalışmalarda, gebeliğin 3.trimestirindeki periferik insülin direncinden hPGH'un sorumlu olduğu gösterilmiştir (15).

2.2.1. Gestasyonel Diyabeti Etkileyen Diğer Faktörler

Tömör Nekrozis faktör alfa (TNF- α): TNF- α , Tip 2 DM ve insülin direncinin patogenezinde rol almaktadır ancak GDM olgularında TNF- α düzeyleri hakkındaki bilgi sınırlıdır. Yüksek glukoza cevap olarak salınımının arttığı tesbit edildiği çalışmalara dayanarak GDM patogenezinde ve progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Düzeyinin gebelikteki insülin direnci ve vücut ağırlığı ile korele olduğu bildirilmiştir (16).

Adiponektin: Adiponektin adipoz dokudan sekrete edilen bir hormondur. Yağ asit oksidasyonunu arttırarak hepatik glukoz üretimini ve insülin direncini azaltır. Ayrıca insülin direncine katkısı bulunan TNF- α 'nın adipoz doku tarafından sekresyonunu baskılar. Çalışma sonuçları, gebeliğin erken dönemlerinde saptanan düşük plazma adiponektin düzeylerinin sonradan gelişen GDM ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında GDM'li kadınlarda adiponektin seviyelerinin düşüklüğüne işaret etmektedir (17-18).

Visfatin: Visfatin yeni tanımlanmış bir adipokin olup obezite, insülin direnci ve Tip 2DM patogeneğinde önemli bir role sahiptir. İnsülinin kas ve yağ dokusundaki glukoz transportu üzerine olan etkisine benzer etki yaparak hepatik glukoz üretimini inhibe eder. Yapılan çalışmalarda serum visfatin konsantrasyonu ile visseral yağ doku arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Tip 2 DM'li hastalarda birçok çalışmada artmış düzeyleri rapor edilmiştir. Visfatin konsantrasyonunun visseral yağ doku ile ilişkili bulunması gebelikte de düzeyinin yükselebileceğini düşündürmektedir. GDM'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ise sağlıklı gurupla karşılaştırıldığında serumda artmış düzeylerine rastlanmıştır. Gebelik süreci boyunca da düzeylerinin artmaya devam ettiği saptanmıştır.

Resistin: Son yıllarda çok iyi tanımlanmış bir ateroskleroz markırı olan resistin ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Zayıf bireylere göre obez kişilerde daha yüksek değerlerine rastlanmaktadır. BMI ve visseral yağ doku ile pozitif bir ilişki vardır. Kilo kaybı ile beraber serum seviyelerinde azalma olmaktadır.

Leptin: Obezite (ob) geninin ürünü olan leptin, 16 kDa ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. Adipositlerde sentezlenerek kan dolaşımına salınan bu proteinin, santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile yeme alışkanlığı ve enerji dengesinin kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Leptin ve insülin arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Yalnızca insüline duyarlı kişilerde, bazal insülin ve leptin konsantrasyonları pozitif korelasyon göstermektedir. Langerhans adacıklarında üç farklı tipte leptin reseptörü bulunur ve etkisini buradan insülin salgısını azaltarak gösterir. Leptin diğer yandan, hem adipoz hem de non adipoz dokularda, yağ asitlerinin trigliseridlere esterifiye olmalarını önler ve bu dokuların insüline olan duyarlılığını korur. İnsülin, ob geni üzerindeki etkisini ve leptin üretimini, adipositler üzerindeki trofik etkisi ile doğrudan veya glukokortikoid aracılı bir mekanizma ile dolaylı olarak düzenler. İnsülin'in adipositlerden ve epididimal yağ yastıklarından leptin ekspresyonu ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hiperleptinemide insülin direncinden bağımsız olarak artmış koroner ateroskleroz sıklığına saptanmıştır. Leptin düzeyinin düşük olduğu farelerde ise bütün metabolik risk faktörlerine rağmen ateroskleroz

daha az bulunmuştur. Obez bireylerde kronik olarak yüksek leptin düzeylerine rastlandığı durumlarda bu ateroskleroza artmış eğilimin bir habercisi olabilir. Literatürde gestasyonel diyabet olgularında leptin düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Sağlıklı kontrol grubuna göre artmış veya azalmış düzeylerine farklı çalışmalarda rastlanmıştır.

GDM'nin Genetik ve Otoimmünite ile İlişkisi: Bazı GDM'li kadınlarda beta hücrelerine karşı otoimmünite (antiadacık hücre antikorları, anti GAD, anti insulin antikor) gelişmektedir. Ancak prevalansın %10'nun altında olması sebebiyle GDM'nin otoimmün kaynaklı olmadığı düşünülmektedir. GDM'nin olası genetik zemini bilinmemektedir. Harder ve ark. GDM'li kadınların annelerinde TİP 2 DM prevalansının babalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ifade etmişlerdir. Buna dayanılarak anne tarafındaki TİP 2 DM hikayesinin GDM için anlamlı bir risk faktörü olduğu düşünülebilir (19).

GDM ve Monogenik Diyabet: Monogenik form otozomal dominant kalıtım gösterir, çoğunlukla Maturity Onset Diabetes of the Young veya "MODY" olarak isimlendirilir. Ortaya çıkma yaşı diğer nonimmün diyabet şekillerinden daha erkendir ve hastalar obeziteye veya insülin direncine eğilimli değildir. Bu tip özellikler β hücre kitlesi ve/veya fonksiyonunda regülasyon bozuklukları ve bunun sonucunda ortaya çıkan insülin direnci yokluğunda hiperglisemiye sebep olur. Mutasyonlar nedeniyle çeşitli tip MODY'ler ortaya çıkar. Glukokinaz geni mutasyonu ile MODY 2, hepatosit nükleer faktör 1- α mutasyonu ile MODY3 ve insülin promotör faktör 1 mutasyonu ile MODY4 oluşur. Mitokondrial gen mutasyonu GDM'li hastaların az bir kısmında bulunmaktadır. Bu tip hastalarda daha önceden diyabet mevcut olup ilk kez gebelik sırasında rutin tarama sırasında tespit edilmektedir. GDM'li kadınlarda gebelikten sonra diyabet gelişimi, özellikle ilk kez GDM tanısı konan gebelikten sonraki ilk 10 yıl içinde sık olarak görülmektedir. Diyabet gelişme prevalansı, postpartum ilk birkaç içinde %10'dur. Yıllık kontroller yapıldığında, diyabet insidansı her yıl %5-10 artmaktadır (20). GDM sonrası en fazla T2DM gelişimi görülmektedir. Buna neden olan da, obezite ve kilo alma gibi risk faktörleridir. Bununla beraber immün ve monogenik diyabet formları da görülmektedir. Anti-GAD antikorları varlığı T1DM ayırımında önemlidir. Ayrıca GDM'li gebeler,

perinatal morbidite ve mortalite açısından risk altındadırlar. GDM'li annelerin çocuklarında, gebelikte hiperglisemi oluşursa, genetik faktör gibi etki etmekte ve bu gebelikten doğan kız çocuklarının gebeliklerinde de GDM benzeri durum ortaya çıkmaktadır. Babalarında diyabeti olan kız çocukların gebeliklerinde GDM riski %5 iken, annelerinde GDM oluşmuş olan kızlarda bu risk iki kat yüksek; %11 oranında bulunmuştur. Her iki ebeveyni de diyabet olanlarda GDM görülme sıklığı, sadece annesi DM olanlardan daha fazla değildir (21-22). Doğum sonrası takiplere göre GDM'lilerde diyabete dönüşüm ilk 5 yılda hızlı iken gittikçe yavaşlamaktadır. GDM varlığı doğum sonrası 4 ay içinde diyabet riskini 2 kat arttırmaktadır.

GDM'nin insülin direnci ile ilişkisi: İnsülin reseptörü (IR) tirozin kinaz (TK) aktivitesine sahip olan IGF reseptör ailesindedir. Reseptör 2 alfa subünitesinden oluşmaktadır ve her biri beta subünitine bağlıdır. Sadece beta subünitinin TK enzim aktivitesi vardır. İnsülinin reseptörüne bağlandığında oluşan yapısal değişiklik beta subünitini aktive eder ve otofosforilasyon başlar. Böylece TK enziminin aktivasyonu, sellüler substratların tirozin fosforilasyonunu artırır. Bir sitozolik protein olan IRS-1, fosforile intrasellüler substratlara bağlanır, böylece insülin etkisini iletir. GDM'li kadınlarda iskelet kasında IRS-1 proteini ve insülinin uyardığı IRS-1 fosforilasyonu azalır. Hücreler tarafından glukoz uptake'i GLUT-1 ve GLUT-4 membran proteinleri sayesinde gerçekleşir. GLUT-4 primer insülin sensitif glukoz trasportudur ve iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda bulunmaktadır. GDM'li kadınlarda iskelet kasında GLUT-4 ekspresyonu normaldir ancak subsellüler dağılımında değişik anomaliler vardır. Sonuç olarak iskelet kasındaki insülin direnci GLUT-4 fonksiyonunda ya da translokasyonundaki bozukluğa bağlıdır ve yağ dokusunda olduğu gibi miktarında azalma olmamaktadır. Garvey ve arkadaşları diyabetik olmayan gebelerle kıyaslandığında GDM'li kadınların yağ dokusunda insülin bağımlı glukoz transportunun %60 azaldığını bulmuşlardır. GDM'de adipoz dokuda GLUT-4 seviyesi %50 azalmıştır (23). Bir membran proteini olan plazma hücre membran proteini glikoprotein-1 (PC-1) insülin reseptör kinaz (IRTK) aktivitesinin inhibitörü olarak tanımlanmıştır. PC-1'in aşırı ekspresyonu, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek insülin rezistansı gelişiminde rol oynar. IR tirozin fosforilasyonu da GDM'li kadınlarda azalmıştır. İnsülin ileti

sistemindeki bu postreseptör defektler, GDM patogenezinde katkıda bulunmakta ve ileride Tip 2 DM gelişme riskini arttırmaktadır (24).

Kronik insülin direnci zemininde gelişen GDM: Gebelikte GDM tanısı konduğunda, GDM'li kadınlar ve normal kadınlarda insülin duyarlılığı çok düşük bulunmaktadır. Ancak, önceki insülin ölçümleri 3.trimestire uygulandığında, GDM'li kadınlarda normal gebe kadınlardan biraz daha fazla insülin direnci olduğu görülmüştür. Glukoz yıkımını stimüle eden insülinin etkileri ilave direnç oluşturur ve hem glukoz üretimini hem de yağ asidi seviyelerini suprese etmektedir. Gebelikteki fizyolojik insülin direncinde doğumdan sonra görülen azalma, GDM'li kadınlardan ziyade normal kadınlarda insülin duyarlılığında artışa sebep olmaktadır. GDM gelişen kadınların çoğunluğunda kronik insülin direnci vardır. Gebelikten önce başlanan insülin duyarlılığı seri ölçümleri ile insülin direncinin GDM'li kadınlarda, 2.trimestirin başında ve hatta konsepsiyon öncesi başladığı gösterilmiştir (25). GDM etyolojisinde, obezite önemli bir etkidir. İnsülin direncinde görülen biyokimyasal mediatörlerin obezitede de bulunması, GDM hikayesi veya GDM tanısı olan obez kadınlarda yapılan çalışmalarla bunun gösterilmesi, obezite ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu teyit etmektedir. Bu mediatörlerden leptin ve inflamatuvar belirteçlerden tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), C reaktif protein (CRP) seviyelerinde artış olurken, adiponektin düzeyinde azalma olmakta ve karaciğer ve kasta yağlanma artmaktadır. GDM tanısı veya GDM hikayesi olan kadınlardan elde edilen adipoz doku ve iskelet kasında yapılan invitro çalışmalarda insülin sinyal yolağındaki anormallikler, GLUT-4 taşıyıcılarının anormal subsellüler lokalizasyonu, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPR- γ) ekspresyonunda azalma, membran glikoproteinlerinin aşırı ekspresyonu ve bunların neden olduğu insülin aracılı glukoz transportunun azaldığı gösterilmiştir (25).

2.2. GESTASYONEL DİYABET RİSK FAKTÖRLERİ

GDM gelişme riskini arttırdığı bilinen pek çok faktör mevcuttur.

GDM Risk Faktörleri

- İleri yaş
- Ailede diyabet öyküsü (birinci derece akrabalarda)
- Obezite (gebelik öncesi vücut ağırlığının ideal kilosundan %10 fazla olması)
- Etnik köken (İspanyol, Afrika kökenli Amerikalı, Hint kökenli Amerikalı, Güney veya Doğu Asya kökenliler etnik olarak GDM'ye daha yatkın olarak kabul edilmektedirler)
- Sigara alışkanlığı
- İri bebek doğurma öyküsü
- Önceki gebeliklerde abortus veya inutero fetal kayıp olması
- Önceki gebeliklerde glukoz intoleransı gelişmiş olması
- İlk prenatal vizite glikozüri saptanması
- Polikistik over sendromu
- Esansiyel hipertansiyon veya gebelik hipertansiyonu varlığı

GDM'li annenin bebeğinde makrozomi, neonatal hipoglisemi, uzamış sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuvar distress sendromu, ventriküler hipertrofi, ölü doğum ve konjenital malformasyon gibi sorunlar ortaya çıkabilir (26). Aynı zamanda bu tip bebeklerde obezite ve bozulmuş glukoz toleransı gelişme riski ve erişkinliklerinde T2DM gelişme riski yüksektir (27). Makrozomik bebek görülmesi normal popülasyona göre diyabetik gebeliklerde 2-3 kat sıklıktır ve GDM'li kadınlarda nondiyabetik annelerle karşılaştırıldığında sezeryanla doğuma daha sık rastlanmaktadır.

Fetal komplikasyonlar

- Makrozomi
 - Operatif doğum
 - Omuz distozisi
 - Brakial pleksus zedelenmesi
 - Klavikula kırığı
- Ölü doğum
- Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi, Respiratuar Distres Sendromu
- Uzun dönem morbidite; bozulmuş glukoz toleransı, obezite riski, metabolik sendrom, motor fonksiyon bozukluğu, dikkatsizlik artışı, hiperaktivite sıklığı

Maternal Komplikasyonlar

- Hipertansif hastalık
- Preterm doğum
- Annenin doğum travması
- Artmış C/ S girişimi
- Tip 2 DM riski
- Preeklampsi

2.3. GESTASYONEL DİYABET TARAMASI

ADA, GDM taramasını belli risk guruplarına önermektedirler. Bunun en önemli nedeni tarama ile birlikte annede gelişebilecek endişe, fiziksel rahatsızlık ve zaman kaybını önlemektir. Ancak GDM'nin bebek ve anne ile ilgili riskleri ve bu risklerin önlenabilirliği dikkatli bir izlem ve tedavi ile mümkün olduğundan, tüm gebeleri taramak daha akılcı görünmektedir. ACOG, ADA'nın tarama ile ilgili

görüşlerini kabul etmekle birlikte tüm gebeleri taramanın pratik ve duyarlı bir yöntem olduğunu bildirmektedir (28). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından (NIH) yürütülmüş olan HAPO çalışmasına dayanılarak her gebeye tarama yapmanın gebeliğin olumlu sonuçlanması üzerine olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir. GDM için anne adayları prenatal ilk kontrolde taramadan geçirilmelidir. Ailede DM öyküsü varlığı önceki gebeliklerinde GDM öyküsü sorgulanmalı, belirgin obezite ve glukozüri varlığında tarama testlerine başlanmalıdır. İlk yapılan testlerde GDM tanısını düşündürecek bulgular yoksa, gebe düşük risk grubunda ise 24-28. haftalar arasında oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır.

Düşük risk grubunda olan gebeler:

- 25 yaşın altında olanlar
- Gebelik öncesi kilosu normal olanlar
- GDM prevalansı düşük etnik gruba dahil olanlar (İspanyol, Afrik kökenli Amerikalı, Hint kökenli Amerikalı, Güney veya Doğu Asya kökenliler etnik olarak GDM'ye daha yatkın olarak kabul edilmektedirler)
- Birinci derece akrabalarında DM olmayanlar
- Glukoz toleransı bozukluğu olmayanlar
- Daha önceki gebeliklerine ait problemlili gebelik öyküsü olmayanlar

2010'da Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu tarafından (IADPSG) yapılmış olan yeni tanılamaya göre gebelik sırasında tanımlanan diyabet 'aşikar' veya 'gestasyonel' diyabet olarak sınıflandırılmaktadır (2).

- Açlık kan şekeri ilk prenatal vizite 126 mg/dl veya üzerinde olanlar veya
- HbA1c düzeyi standardize yöntemlerle 6.5 ve üzerinde olanlar veya
- Herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olanlar ve de HbA1c ile yüksekliğin teyit edildiği hastalar için aşikar diyabet olarak tanımlanmaktadır (29).

Gestasyonel dönemin herhangi bir evresinde açlık plazma glukozu 92 mg/ dl ve üzerinde olup 126 mg/ dl'nin altında olanlar GDM olarak, 126 mg/ dl ve üzerinde olanlar ise aşikar DM olarak ifade edilmektedir (Tablo 1) (29).

Tablo 1. 24. haftadan önce gestasyonel diyabete yaklaşım



Tarama testi olarak 50 gr oral glukoz yükleme testi hem ADA hem de ACOG tarafından önerilmektedir. Bu test için gebeye günün herhangi bir saatinde 50 gram glukoz solüsyonu içirildikten 1 ve 2 saat sonra kan şekeri ölçülür. ADA 1. saat kan şekeri için eşik değerini 130 mg/dL ya da 140 mg/dL olarak kabul edilebileceğini belirtmektedir. Eşik değeri 130 mg/dL olarak kabul edildiğinde GDM vakalarının %90'ı, 140 olarak kabul edildiğinde ise %80'i yakalanabilmektedir. Ancak bu testle de pek çok yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği ve sensitivitesinin en yüksek %86 olarak bulunduğu unutulmamalıdır. Test sonucunun 180 mg/ dl ve üzerinde çıktığı hastalar direk olarak üçlü tarama testi yapılmasına gerek kalmaksızın gestasyonel diyabet olarak kabul edilmelidir.

Diğer tarama testleri arasında açlık kan glukozu (AKG) ve random glukoz ölçümleri yer alır. Bu testleri uygulamak kolaydır; fakat ne yazık ki sensitivite ve spesivitelere ile ilgili olarak yeterli veri mevcut değildir. Genel olarak kabul görmüş eşik değerleri AKG için 126 mg/dL, random kan glukozu için ise 200 mg/dL'dir. Ancak bu değerler GDM taramasından çok tanı için kabul edilen değerlerdir ve makrozomiye öngörmede yetersizdir (30).

İntravenöz GTT standart bir yaklaşım olmamasına rağmen oral glukoz yüklenmesini tolere edemeyen hastalarda faydalı olabilir (31).

Seri glukoz ölçümleri yüksek riskli olan ama hiperosmolar glukoz yüklenmesini tolere edemeyen hastalarda faydalı olabilen bir diğer methodur. Periyodik olarak rastgele açlık ve ikinci saat postprandiyal glukoz ölçümleri şeklinde yapılır. Bu yaklaşım ayrıca dumping sendromlu kadınlarda da faydalıdır (32).

Diğer bir sık kullanılmayan tarama testi Hemoglobin A1c'dir ancak sensitivitesi düşüktür ve fetal makrozomi tahmin için yeterli değildir. Hafif bozulmuş glukoz toleransını saptamada yetersizdir. Aynı HbA1c düzeylerine sahip hastalarda glukoz duyarlılıkları çok değişken olmaktadır. HbA1c ile ilgili söylenebilecek tek şey Eğer HbA1c %6.5 ve üzerinde ise IADPSG ve ADA tarafından kabul edildiği üzere aşikar diyabeti göstermektedir.

2.4. TANI

Günümüzde hem AGOG hem de ADA GDM tansında 10 yıl önce yayınlanmış dördüncü uluslararası çalışma kriterlerini kabul etmeye devam etmektedirler (Tablo 2,3,4). Testin yapılmasından önceki 3 gün boyunca hastanın günde en az 150 gram karbonhidrat alması ve test öncesi 8–14 saat aç kalması gerekmektedir. 100 gram glukoz solüsyonu 5 dakika içinde içilmelidir. 3 saat boyunca saatlik kan şekeri bakılır. Bu test için O'Sullivan ve Mahan tarafından önerilen eşik değerleri venöz kan için hesaplanmıştır. Ancak günümüzde kan testleri genellikle plazmada çalışıldığı için bu kriterlerin plazmaya çevrilmesi gerekmiştir. Bu çevirmede; "Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri" ve "Ulusal Diyabet Bilgi Grubu" (National Diabetes Data Group) (NDDG) kriterleri olmak üzere iki farklı kriter ortaya çıkmıştır (Tablo 2) (33). GDM tanısı için bu kriterlerden en az 2 anormal değere ihtiyaç vardır. Sadece bir anormal değer varlığında bile makrozomi için riskin arttığı gösterilmiştir. Sadece bir tane anormal glukoz değerinin bulunduğu hastaları gestasyonel DM gibi takip etmek gerektiğini savunanlar olduğu gibi birkaç hafta sonra yeniden OGTT yapmak gerekli olduğunu söyleyenler de vardır.

Tablo 2. GDM tanısında 100 gr OGTT için tanı kriterleri

	AKG (mg/ dl)	1.saat KG (mg/ dl)	2.saat KG (mg/ dl)	3.saat KG (mg/ dl)
C&C	95	180	155	140
NDDG	105	190	165	145

100 gram OGTT'nin tekrarlanabilirliği düşüktür ve katı test kuralları hastaları zorlamaktadır. Günümüzde dünya çapında en sık kullanılan OGTT ise 75 gram ile yapılan OGTT'dir. Dünya Sağlık Örgütü de bu testi önermektedir. Bu test Amerika dışında özellikle Avrupa ve Japonya'da da sıkça kullanılmaktadır. Amerika'da ise kabul görmüş olan test 100 gram OGTT'dir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2000 kriterlerine göre 100 g veya 75 g OGTT değerlerinden iki veya daha fazlasında yüksek değer, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterine göre ise 75 g OGTT'de bir yüksek değer GDM tanısını koydurur (Tablo 3).

Tablo 3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	ADA	ADA	WHO
	100 gr OGTT	75 gr OGTT	75 gr OGTT
AKG (mg/ dl)	95	95	126
KG 1. saat	180	180	
KG 2.saat	155	155	140
KG 3.saat	140	-	-

2011'de yayınlanan ADA'nın gestasyonel diyabetle ilgili son önerisi 24-28 haftalardaki tüm gebelere tek basamaklı tarama testi olarak 75 gr OGTT yapılmasıdır. Açlıkta, 1. ve 2.saatteki plazma glukoz değerleri bakılması ve belirlenen yeni eşik değerlerinden herhangi birinin yüksekliği durumunda tanı konulması önerilmektedir (Tablo 4). 2012'de yayınlanan ADA'da da aynı öneride bulunulmuştur.

Tablo 4. GDM tanı kriteri (ADA 2012)

ADA	AKG (mg/dl)	1.saat KG (mg/dl)	2.saat KG (mg/dl)
2012	≥ 92	≥ 180	≥ 153

GDM'li kadınlarda ileride T2DM ortaya çıkma olasılığı %5-50 oranındadır. Doğum sonrası hastanın kilosu, aile hikayesinin varlığı, glukoz seviyeleri, gebelik esnasında insülin tedavisine ihtiyaç duyulup duyulmadığı, gebelikten korunma ve doğum sonrası yaşam şekli de T2DM'ye dönüşümü etkilemektedir (34-35).

2.5. GDM TAKİP VE TEDAVİSİ

2.5.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

GDM yönetim ve tedavisinde ilk adım tıbbi beslenme tedavisidir. Tıbbi beslenme tedavisi GDM'li gebeler için tedavinin en önemli bileşenidir ve tüm GDM'li kadınlar boy ve kilolarına uygun tıbbi beslenme tedavisi almalıdırlar (36). GDM'de diyet uygularken amaç, fetusun büyümesi için gereken kaloriyi sağlayıp, glukoz seviyesini de normalde tutmaktır. GDM'nin uygun tanısı ve tedavisi maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi azaltır. Diyet günlük karbonhidrat alımı tüm kalori alımının %35-40'ı olacak şekilde düzenlenir. Günlük kalori alımı, BKİ 22-25 kg/m² arasında olan hastalar için 30 kkal/kg, 26-29 kg/m² arasında olanlar için 24 kkal/kg ve ≥ 30 kg/m² olanlar için ise 12-15 kkal/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kalori alımının çok kısıtlanması ise annede ketoz ve bebekte psikomotor geriliğe neden olabileceği için önerilmemektedir (37). Toplam kalorinin %33-40'ı kompleks karbonhidratlardan, %35-40'ı yağlardan ve %20'si proteinlerden olacak şekilde ayarlanmalıdır. Diyetle hastaların %75-80'inde kan şekeri regülasyonu sağlanabilir. Günlük 30 dakikalık fiziksel aktivite tüm gebelere önerilmektedir. GDM'li hastalara her öğünden sonra en az 10 dakika hızlı yürüyüş veya en azından oturdukları yerde kol ekzersizleri yapmaları tavsiye edilir. Uygun ısınma ve soğuma ile yapılan düzenli aerobik ekzersizin açlık ve postprandiyal glukozu düşürdüğü gösterilmiştir.

2.5.2. İnsülin Tedavisi

Standart nutrisyonel tedaviye rağmen hedef glukoz değerlerine ulaşamayan gebelere insülin tedavisi başlanmalıdır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (AGOG) açlık plazma glukozu 95 mg/ dl, postprandiyal 1.saat plazma glukozu 130-140 mg/ dl'yi, postprandiyal 2.saat plazma glukozu 120 mg/ dl'yi geçtiği takdirde insülin başlanmasını önermektedir (38).. ADA tarafından GDM'de önerilen hedef plazma glukoz değerleri 95mg/ dl, 1.saat postprandiyal glukoz değeri 140 mg/ dl, 2.saat plazma glukoz değerleri 120 mg ve altıdır. Standart tıbbi beslenme tedavisi ve ekzersize rağmen hedef glukoz değerlerine ulaşamayan gebelerde ADA da insülin tedavisine geçişin gerekli olduğu bildirilmektedir (39).

GDM'de insan insülini kullanılması ADA tarafından tavsiye edilmektedir. Herhangi bir insülinin ya da insülin analogunun GDM tedavisinde bir diğerine gösterilmiş gösterilmiş üstünlüğü yoktur. İnsan insülininden rekombinant teknoloji ile yapılan değişiklikler sonucu elde edilen analog insülinler, uygulamışlarından sonra hızla monomerlerine ayrılarak daha fazla ve erken etkinlik gösterirler. 42 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 14-32 hafta gebeliği olan GDM'lilerde insülin lispro kan şekerini düşürmede regüler insülin kadar etkin bulunmuştur (40). Gestasyonun 14. haftasından sonra başlandığı takdirde insülin lispro'nun gebelikte kullanımı emniyetli olabilir. FDA ve ADA insülin lispro'yu B kategorisinde ilaç olarak kabul etmiştir; fakat ADA kesin güvenli olduğu ispatlanıncaya kadar insan insülini kullanılmasını önermektedir. İnsülin lispronun GDM'de kullanımı ile ilgili birçok çalışma olup yakın zamanda onaylanmıştır. İnsülin lispro kullanarak post-prandial kan şekerlerinde istenen düşme gözlenmiştir. Aynı zamanda insülin lispro uygulaması insan insülinine göre zamanlama açısından daha kolaylık sağlayıcıdır. İnsülin aspart da FDA tarafından B kategorisinde kabul edilmektedir (41). Reseptöre bağlanma, metabolik ve mitojen etkileri ile insülin lispro, insülin aspart ve human insülin birbiriyle karşılaştırıldığında çok az fark olmakla birlikte insülin aspart human insülin ile karşılaştırıldığında absorpsiyonunun daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Öğünden hemen önce uygulanabilmesi, hastalar için daha kolay ve emniyetli olması nedeni ile GDM'de kullanımı önerilmektedir (42). İnsülin aspart ve diğer insülin analogları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. İnsülin glulusunin

kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Uzun etkili insülinlerden insülin glargin C kategorisindedir. İnsülin glarginle yapılan pilot çalışmada fetal makrozomi veya neonatal morbiditeyi arttırmadığı gözlenmiştir (43). Glargin ile ilgili çalışmaların çoğu gözlemsel olup, insan insulini ile benzer konjenital malformasyon oranları bildirilmiştir. Glarginin kullanımı ile ilgili geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

GDM'lide, gebelik boyunca insülin ihtiyacı değişmektedir. Gebeliğin 30.haftasından sonra obezlerde 0.9 U/kg, nonobezlerde 0.8 U/kg insülin ihtiyacı olmaktadır. Bazal insülin ihtiyacı NPH/ lente/ultralente ile yatmadan önce saat 22:00'de veya sabah kahvaltı öncesi uygulanabilir. Öğünlerden sonra oluşan glukoz piklerinde ise insülin lispro (öğünden 0-15 dk. önce) veya regüler insülin (30-45 dk. önce) yapılır. Bu tip uygulama çoklu enjeksiyon yöntemidir. Buna karşılık günde bir veya iki kez insülin ile konvansiyonel uygulamalar yapılmaktadır (44). 3-7 gün sonra hala istenen glisemik seviyeye ulaşamadıysa total insülin dozunda %10-20 artış yapılmalıdır. GDM'de gereken insülin doz başlangıçta hesaplanan dozun %40 fazlası olmaktadır. Kural olarak hastanın her insülin uygulamasından önce kendi kan şekerini glukoz ölçüm çubuğu ile ölçebilmesi gerekmektedir.

2.5.3. Oral Antidiyabetik Tedavi

GDM tedavisinde oral antidiyabetiklerin pek çoğu plasentadan geçtiği için, gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Ancak gliburidin plasentadan geçmediği gösterilmiştir ve gebelerde kullanımı ile ilgili olarak çalışmalar devam etmektedir. Gebelikte oral antidiyabetiklerle yapılan çalışmalar içinde en fazla hasta grubu gliburid ile (1261 hasta) çalışılmıştır (44). GDM'de gliburid kullanımının emniyetli ve etkin olduğu bilinmektedir. Ancak gliburid'in GDM tedavisinde kullanımına FDA onay vermemiştir. Son dönemde gestasyonel diyabetin tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; maternal glisemik kontrol, bebek doğum ağırlığı ve sezaryan oranları açısından insülin ve gliburid tedavileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Oral antidiyabetiklerle (gliburid ve metformin) ve insülinle tedavi edilen gruplar arasında konjenital malformasyon açısından fark saptanmamıştır. Benzer şekilde akarbozun da GDM tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (45).

Metformin GDM tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmaların devam ettiği bir diğer oral antidiyabetik ajandır. İnsulin direncini düzelttiği, kilo alımına ve hipoglisemiye yol açmadığı için GDM'li hastalarda uygun bir ajan gibi görünmektedir. PKOS'lu hastalarda ovulasyon induksiyonu için kullanılmaktadır. PKOS olup GDM gelişen hastalarda metformine devam edildiğinde ilk trimestirde metforminin abortusu azalttığı saptanmıştır (46). Yapılan diğer çalışmalarla güvenilirliği, ovulasyon induksiyonu sağlamada ve spontan abortusları önlemede etkinliği gösterilmiştir. Metforminin GDM'de birincil ajan olmamasına karşın insuline alternatif olabileceği düşünülmektedir (47). Ancak oral antidiyabetiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.4. Obstetrik İzlem

GDM'li kadınlarda başvuruda HbA1C %7'den ve açlık plazma glukozu 120mg/ dl'den fazla ise artmış konjenital malformasyon riski nedeni ile fetal USG ile konjenital anomali taraması önerilmelidir. İkinci trimesterden ve üçüncü trimesterin erken döneminden başlayarak fetusun karın çevresinin USG ile ölçümü yapılabilir. 2-4 haftada bir yapılan kontrol ölçümler ve annenin kan şekeri ölçüm değerleri ile tedavi düzenlenir. Fetal karın çevresi beklenenden daha genişse daha düşük glukoz değerleri hedeflenir. GDM olan her hastada preeklampsi ve hipertansiyon riski arttığından kan basıncı ve idrarda protein ölçülmelidir.

Emzirme, tüm annelere olduğu gibi GDM'li annelere de önerilmektedir. Emzirme sırasında annede hipoglisemi gelişebileceğinden kalori ihtiyacı 200 kcal/gün arttırılmalıdır (48.) GDM'li anneler tokluk kan şekerlerini 180 mg/dl altında tutmaları için uyarılmalı; ayrıca doğum sonrası 6-10. haftalar arasında mutlaka 75 g OGTT yapılmalı ve sonucuna göre yıllık veya 3 yılda bir OGTT kontrollerine çağrılmalıdır.

2.5.5. Uzun Dönem Takip

Bir çok GDM olan kadında doğum sonrasında insulin ihtiyacı ortadan kalkar ancak doğum sonrası uzun dönemde T2DM gelişme riski yüksektir. İleride Tip 2 DM gelişme ihtimalinin en güçlü göstergesi gebelik sırasındaki açlık plazma glukozudur

(49). Gebelikte açlık plazma glukozu 120 mg/ dl'nin üzerine çıktığında postpartum diyabet gelişme riski 21 kat artmış bulunmuştur. Gebelik öncesi VKI diyabet riski ile korele bulunurken, gebelikteki kilo alımı ve postpartum VKI korele bulunmamıştır. Fetal verilerden hiçbiri DM riski ile ilişkili bulunmamıştır (50).

Annenin glisemik durumunun doğumdan 6 hafta sonra tekrar kontrol edilmesi gerekir. Doğum sonrası glukoz seviyeleri normal ise, 3 yılda bir glisemi kontrolü yapılmalı; ancak bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı durumu varsa yılda bir kez diyabet taraması yapılması uygundur. Bu tip hastalar tıbbi beslenme tedavisine sıkı bir şekilde uymalı ve DM için yüksek riskli olduklarından, düzenli egzersiz yapmalı ve buna teşvik edilmelidirler (51). Daha önce GDM öyküsü olan tüm hastalar insülin direncini azaltmak amacıyla yaşam stili değişikliği yapmak üzere eğitilmelidirler. Diyet-egzersiz programı ile kilo vermeliyizdirler. Hastalar hiperglisemi semptomları konusunda uyarılmalı ve ortaya çıkarsa doktora başvurması konusunda bilgilendirilmelidirler. Aile planlaması konusunda eğitilmelidirler ve daha önceki gebeliklerinde GDM geliştirse düşük doz östrojen-progesteron içeren oral kontraseptif ilaç kullanarak korunmaları önerilir. GDM öyküsü olan anne adayları, planlanan gebeliklerinden önce değerlendirilmeli ve yeni bir gebeliğe uygun glukoz seviyeleri sağlandığından emin olunursa yeni gebeliğe izin verilmelidir. GDM'nin tekrarlama sıklığı takip eden gebelikte %30-69 oranındadır (52).

2.6. CHEMERİN

Chemerin son yıllarda yeni tanımlanan ve adipoz dokuda ve karaciğerde yoğun olarak ifade edilen bir adipokindir. İmmun hücreler tarafında ifade edilen G- protein eşli reseptör kemokine benzeri reseptör 1(CMKLR1, ChemR23)'in agonistidir. Obezite ve inflamasyon ile ilişkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. İnaktif prekürsör olarak sekrete edilmekte, sonrasında koagülasyon, fibrinolitik ve inflamatuvar kaskadlarda serin proteazlar tarafından proteoliz yoluyla aktive edilmektedir. Chemerin ile yapılan bazı çalışmalarda chemerin ile BMI, inflamasyon ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Chemerin geni, tazarotene- induced gen (T162) veya retinoik asit reseptör responder 2 (RARRES2) olarak ta bilinen, ilk olarak psöriyatik deri lezyonlarında tanımlanmış bir gendir. 163 aminoasitli bir pre-protein olarak sentez edilir ve proteoliz yoluyla 143 aminoasitli proproteine dönüşür. Bu molekülün biyolojik aktivitesi düşüktür ve aktivasyon için bir çok işleme tabi tutulması gerekir.

Chemerin CMKLR1 vasıtasıyla immatür dentritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini sağlar. CMKLR1; immatür hücrelerde, makrofajlarda ve NK hücrelerde exprese edilir ve serum chemerin düzeyi proinflamatuvar sirtokinler TNF- α , IL- 6 ve CRP ile korelasyon gösterir.

Trombositler chemerinin zengin bir kaynağıdır. Bazı patolojik durumlarda chemerin aktive edilir ve sekrete edilerek kan düzeylerinde yükselme olur. Yapılan son çalışmalar hem fibroblastlar hem de adipositlerden sekrete edildiklerini göstermiştir (53-54). Chemerin over kanseri ve karaciğer kanserinin yol açtığı asit gibi inflamatuvar exudada, artriti olan hastalarda synovial sıvıda yüksek miktarda bulunur (55). ACE prochemerinin aktivasyonunundan sorumlu olabilir. Bu durumda, aslında in vitro olarak gösterildiği gibi kapropril gibi ACE inhibitörleri ile bu etki bloke edilebilir. Ancak in vivo olarak bunu gösterebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Chemerin biyoaktivitesinin maksimal kemotaktik veya antiinflamatuvar etkileri sağlayan C- terminal bölgesinin proteoliz ile ayrılması yolu ile sağlandığına dair son yıllarda artan bilgiler vardır. Primer aminoasit sekansları chemerinin yapısal olarak CXC ve CC kemokinlerden ayrı olduğunu söylese de chemokine gibi fonksiyon yapan ve lökosit migrasyonunu ve intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunu indükler. Chemerin aynı zamanda chemerin reseptörü CMKLR1'i exprese eden aktive makrofajlar üzerine potent antiinflamatuvar etki gösterir.

Adipoz doku kısaca adipokinler olarak tanımlanan hormon benzeri bileşimleri salgılayan aktif bir endokrin organdır. Adipokinler proinflamatuvar sitokinler ve ilişkili proteinler, kompleman ve kompleman ilişkili proteinler, fibrinolitik kaskad proteinleri, vazoaktif proteinler ve hormon benzeri etkileri olan diğer aktif proteinleri içerir. Adipokinler adipoziteyi, adiposit metabolizmasını ve

adipoz dokuda inflamatuvar cevapları etkiler ve sistemik glukoz ve lipid metabolizmasında önemli rolleri vardır.

Chemerin, invitro olarak adiposit diferansiasyonunu ve metabolizmasını sağlayan yeni tanımlanmış bir adipokindir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda tip 2 DM ve kontrol gurupları arasında chemerin düzeylerinde farklılığa rastlanmamıştır. Ancak glukoz toleransı normal olan guruplarda chemerin BMI, TG ve kan basıncı ile anlamlı birliktelik gösterir. Bu da obezite ilişkili komplikasyonlar ile arada güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Obez bireylerde gözlenen kronik inflamasyon visseral yağ ile ilişkili olabilir. Ancak çok az çalışmada portal dolaşımdaki adipokin konsantrasyonu ölçülmüştür (56,57).

Meksikan Amerikalılarda yapılan bir çalışmada plazma chemerin düzeyleri Tip 2 DM'li hastalarda normoglisemik kontrollere göre, obez ve overweight bireylerde zayıf kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Chemerin düzeyleri ile VKİ, açlık glukozu, açlık serum insulini, plazma trigliserit düzeyleri ve total serum kolesterol ile pozitif, HDL ile de negatif bir korelasyon saptanmıştır. Karışık etnik gurupta yapılan başka bir çalışmada ise serum chemerin düzeyleri overweight ve/veya obez bireylerde anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bel çevresi, bel- kalça oranı, HOMA IR, trigliserit ile pozitif, HDL ile negatif korelasyon tesbit edilmiştir (58,59). Diğer çalışma sonuçlarında da benzer şekilde Tip 2 DM'li hastalarda ve obezitede chemerin düzeyi ile rezistin, leptin, CRP, TNF- α ve IL- 6 arasında pozitif korelasyon rapor edilmiştir. Kafkas populasyonunda yapılmış bir çalışmada metabolik sendromlu bireylerde sağlıklı kontrol guruba göre chemerin ve glukoz, trigliserit, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (60-62). 240 $\mu\text{g}/\text{L}$ 'nin üzerindeki chemerin düzeyleri %75 sensitivite, %67 spesifite ile metabolik sendrom tanısı koydurtmuştur. Yapılan bir analizde portal, hepatik ve sistemik chemerin düzeyleri ölçülmüş ve chemerinin esas oluşum yerinin düşünülen aksine visseral yağ doku olmadığını ispat eden bir şekilde portal-sistemik dolaşımda chemerinin düzeyleri aynı bulunmuştur. Hepatik ven örneklerinde ise chemerin düzeylerinde yükseklik bulunmuş ve bu da chemerinin karaciğerden sentez edildiği ve salındığı bilgisini destekler bir bulgudur (21). Başka bir çalışmada obezite nedeniyle bariyatrik cerrahi yapılan hastalarda operasyon

sonrası kilo kaybı ile birlikte chemerin düzeyleri anlamlı olarak azalmış ve BMI ve vücut yağ oranı ile pozitif korelasyon göstermiştir. Sık görülen bir endokrinopati olan polikistik overde yapılan bir çalışmada subkutan ve visseral yağ dokuda chemerin mRNA ve protein seviyeleri artmış saptanmıştır (63-66).

Şu ana kadarki veriler dolaşımdaki chemerin seviyesi ile metabolik sendrom birlikteliğini göstermişse de bazı çalışmalar kardiyovasküler olaylarda adipokinin lokal konsantrasyonlarının daha önemli olduğunu göstermiştir. Yapılan bir çalışmada aortik ve koroner aterosklerozda periaortik ve perikoroner adipoz dokuda chemerin ekspresyonuna artmış oranda rastlanmıştır (67). Bu lokal olarak oluşan chemerin aterosklerozda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Serum chemerin düzeyleri aterosklerozu öngörmemesine rağmen lokal konsantrasyonları plak gelişimine neden olabilir. Ancak görünen o ki chemerin inflamasyonda ve plak oluşumu ve de progresyonundaki rolü için daha ileri çalışmalara ihtiyaç var.

Chemerin seviyeleri obezitede artmış olmasına rağmen chemerin ekspresyonunu düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İnsulin, adipoz dokuda hem doz hem de zamana bağlı invitro chemerin sekresyonunu sağlar. İnsulin direnci ile ilgili proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 beta chemerin sentezini ve adipositlerden elde edilen 3T3-L1'den doz bağımlı olarak sekresyonunu artırır. Proinflamatuvar sitokinler tarafından ekspresyonda artışın indüklenmesi nükleer faktör kapa B'nin chemerin mRNA ekspresyonunu düzenlediğini düşündürmektedir. Bu bulgular hiperinsulinemi ve artmış proinflamatuvar sitokinlerin obezite ile ilişkisi desteklemiştir. Bazı çalışmaların ileri sürdüğü gibi PPAR gama aktivasyonu veya ekspresyonunun chemerin ekspresyonunda artış ile birlikteliğini göstermek amacıyla glitazonlar tarafından uyarılan PPAR gama aktivasyonu ve chemerin ekspresyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Bunun tersine TZDler ile PPAR gama aktivasyonu sonucu chemerin ekspresyonunun azaldığı da rapor edilmiştir (68-70). Bu yanıtıcı sonuçlar, chemerin ekspresyonunda PPAR gama etkisinin gösterilmesi amacıyla daha ileri çalışmalar gereksinimini ortaya koymaktadır.

Weigert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada her iki seste normal kilolu, hafif kilolu ve obez bireylerde, Tip 2 DM'li kişilerde, sirozlu hastalarda sistemik,

hepatik ve portal dolaşımında ve sağlıklı kontrol grubunda serum chemerin düzeyleri bakılmış. Dolaşımdaki chemerin T2D ve obez bireylerde benzer ancak kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Chemerin ile leptin, rezistin, CRP arasında pozitif korelasyon bulunurken Tip 2 DM'li hastalarda erkek ve kadın gurupta chemerin düzeyleri aynı saptanmış, CRP'nin yüksek olduğu hastalarda ise artmış bulunmuştur. Diğer taraftan chemerinin esas kaynağının visseral yağ doku olmadığını ispatlar bir şekilde portal ve sistemik dolaşımdaki chemerin düzeyleri de benzer bulunmuştur. Hepatik venöz sistemdeki yüksek değerler ise chemerinin ayrıca karaciğerden de salındığını göstermiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Bu çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Diyabet Polikliniği'ne 2010-2011 yılları arasında ilk kez başvuran ve GDM tanısı alan 48 gebe hasta ve aynı yaş grubunda sağlıklı 32 gebe alındı. GDM tanısı 24-30 haftalar arasında gebeliği olan ve 50 gr OGTT testi yapılarak, 1.saat kan şekeri 140-180 arasında olan hastalara yapılan 100 gr OGTT'nin sonucuna göre konuldu. 100 gr OGTT sonucunda 0, 1, 2 ve 3. saatteki kan şekeri sonuçlarına göre ADA kriterleri baz alınarak en az iki değeri normalden yüksek çıkan (belirlenen referans değerlerinin sırasıyla; 95, 180, 155, 140 mg/dL) hastalar GDM olarak kabul edildi. 50 gr OGTT testinde 1. saat kan şekeri 180 mg/dL ve üzeri olan hastalar da GDM olarak kabul edildi ve bu hastalara 100g r OGTT testi yapılmadı. Bu şekilde gestasyonel diyabet tanısı konulan ve bilinen kronik bir hastalığı bulunmayan hasta çalışmamıza dahil edildi. Kontrol grubu olarak; 18-37 yaşları arasında, kronik hastalığı olmayan, 24-30 haftalık gebeliği olan ve 50 gr OGTT testinde 1.saat kan şekeri 140 mg/dL'nin altında olan normal gebeler alındı. Hasta ve kontrol grubundaki kadınların hepsinde tiroid fonksiyon testleri bakıldı ve anormal tiroid fonksiyonlu vakalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların hepsinde AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin, rutin biyokimya tekikleri, hemogram, hs CRP, homosistein, leptin, chemerin düzeyleri ölçüldü. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm gebelerden aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma Helsinki Kriterlerine uygun olarak gerçekleştirildi. Bu çalışma, Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'nun (EPK) 09.12.2009 tarihli 0350 numaralı kararı ile onaylanmıştır (Ek 1).

Hastaların kronolojik yaşları, antropometrik özellikleri (boy, kilo, BKİ) kaydedildi. Gebelik sayısı, kaçınıcı gebelik olduğu, daha önceki gebeliklerdeki makrozomi öyküsü, abortus ve ölü doğum öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü ve ilaç kullanımı sorgulandı. Hasta ve

kontrol grubundaki bireylerin hiçbirisi demir preparatı ve multivitamin dışında ilaç kullanmıyordu ve sigara içmiyordu.

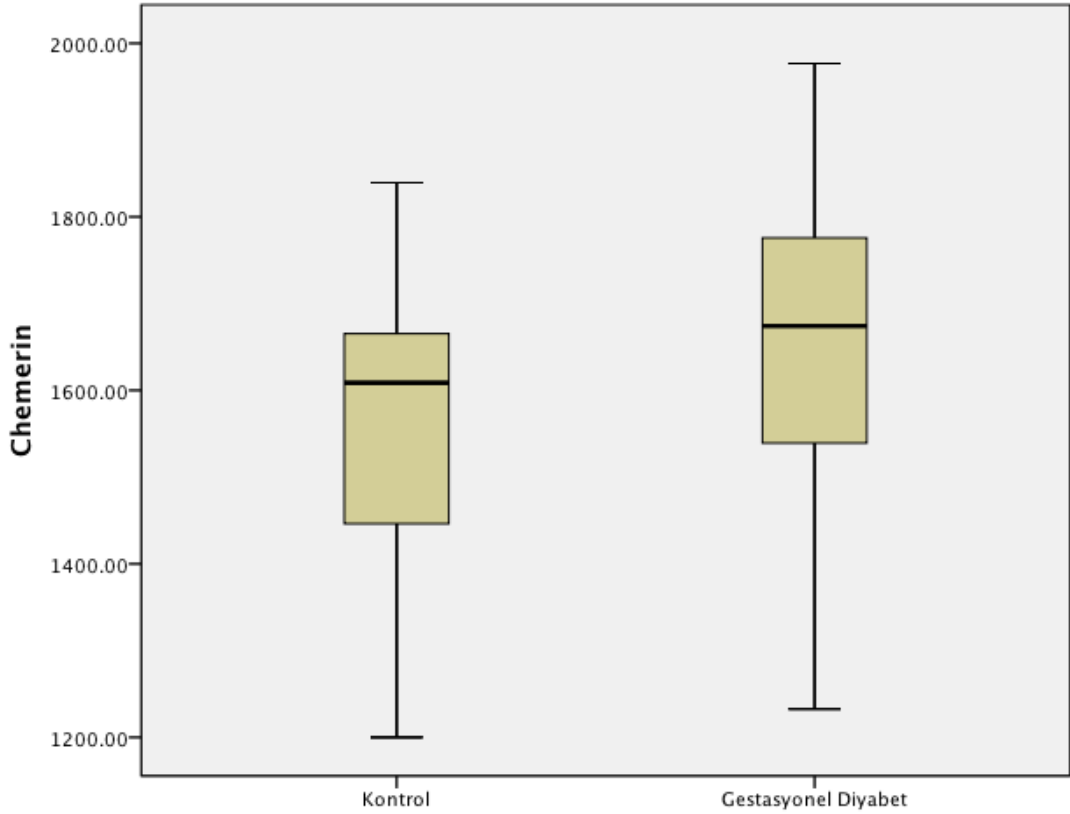
3.2. İSTATİSTİK

Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri statistical package for social science (SPSS)15 kullanılarak yapıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler açısından ortanca değerlerin farklılıkları Man-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ortalamalar yönünden bağımsız değişkenlerde farkın anlamlılığı Student's t testi ile yapıldı. Tek bağımlı değişkenlerin chemerin ile korelasyonu Pearson Korelasyon testi ile yapıldı. Pearson korelasyon testinde chemerin ile korelasyonu saptanan değişkenlerin chemerindeki değişimleri tahmin etmedeki rolünü ortaya koyabilmek için çok değişkenli doğrusal multivaryantl regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizi yapmadan önce normal dağılım Shapiro- Wilk W testi ile değerlendirildi ve normal dağılmayan parametreler logaritmik olarak dönüştürüldü.

4. BULGULAR

Çalışmaya 48'i gestasyonel diyabet tanısı almış, 32'i sağlıklı 80 hasta alındı. Tüm hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri değerlendirildi. Veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Chemerin düzeyleri gestasyonel diyabet grubunda 1650.17 ± 165.69 pg/ml, kontrol grubunda 1565.22 ± 156.68 pg/ml idi. Gestasyonel diyabet grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 1).



Şekil 1. Kontrol ve gestasyonel diyabet guruplarına göre chemerin düzeylerinin dağılımı

Tablo 5. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

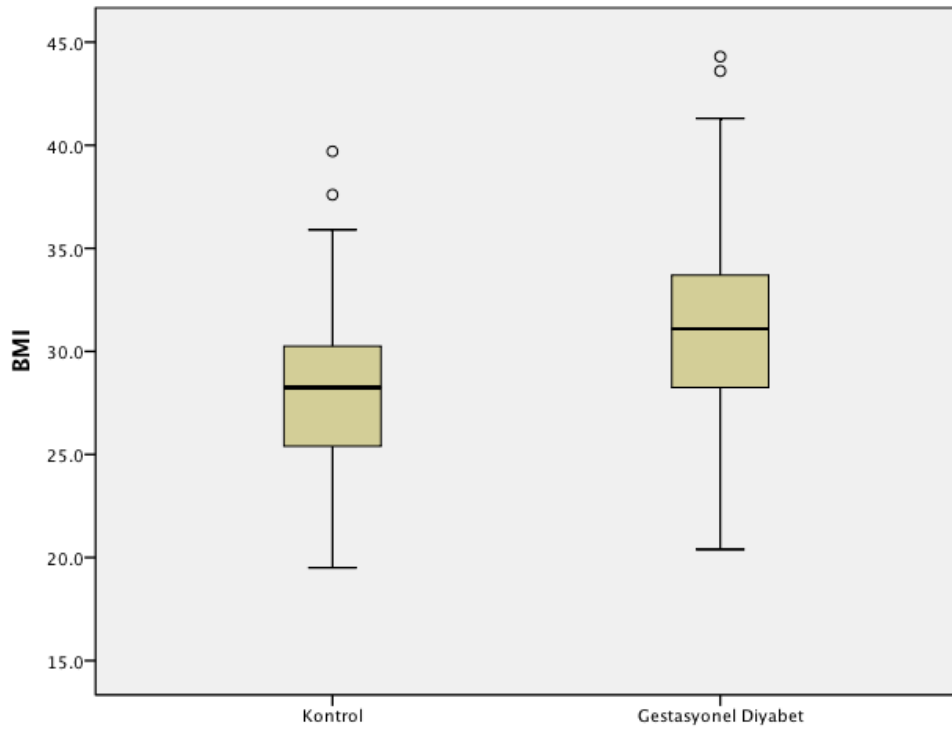
	Grup Tipi	N	Ortalama	Standart Sapma	p
Chemerin (pg/ ml)	Diabet	48	1650.17	165.69	0.025
	Kontrol	32	1565.22	156.67	
Yaş (yıl)	Diabet	48	30.42	5.21	0.057
	Kontrol	32	27.78	6.08	
Gebelik yaşı (hafta)	Diabet	45	26.07	1.750	0.384
	Kontrol	32	25.69	1.491	
BMI (kg/ m ²)	Diabet	48	31.34	5.16	0.008
	Kontrol	32	28.61	4.28	
İnsulin (µu)	Diabet	44	9.09	5.30	0.439
	Kontrol	32	8.30	5.49	
OGTT 50 (mg/dl)	Diabet	46	179.73	31.836	<0.001
	Kontrol	32	117.44	23.335	
AKŞ (mg/ dl)	Diabet	48	91.69	20.94	<0.001
	Kontrol	32	77.06	8.02	
HOMA-IR	Diabet	44	2.08	1.48	0.076
	Kontrol	32	1.63	1.21	
TKŞ 1. saat (mg/dl)	Diabet	47	152.40	33.74	<0.001
	Kontrol	31	106.65	27.96	
Hba1c (%)	Diabet	48	5.49	0.49	0.001
	Kontrol	32	5.125	0.33	
Kreatin (mg/dl)	Diabet	48	0.62	0.08	0.842
	Kontrol	32	0.61	0.08	
AST (mg/dl)	Diabet	48	18.27	7.07	0.10
	Kontrol	32	19.59	5.29	
ALP (mg/dl)	Diabet	48	78.42	22.46	0.945
	Kontrol	32	80.72	29.04	
ALT (mg/dl)	Diabet	48	13.90	7.21	0.941
	Kontrol	32	15.00	9.59	
Kolesterol (mg/dl)	Diabet	48	237.29	48.80	0.385
	Kontrol	32	244.09	44.80	
Trigliserit (mg/dl)	Diabet	48	232.15	87.91	0.008
	Kontrol	32	184.56	57.08	
HDL(mg/dl)	Diabet	48	62.17	12.15	<0.001
	Kontrol	32	74.38	14.97	
LDL(mg/dl)	Diabet	48	133.02	43.32	0.924
	Kontrol	31	130.52	40.11	
hs CRP (mg/L)	Diabet	47	6.94	3.50	0.679
	Kontrol	32	8.41	7.66	
Homosistein (µmol/l)	Diabet	47	5.34	1.55	0.579
	Kontrol	31	5.58	2.37	
Leptin (ng/mL)	Diabet	46	21.30	12.94	0.399
	Kontrol	32	24.20	14.01	

Ortalama yaş gestasyonel diyabet grubunda 30,4±5,2 iken kontrol grubunda 27,8±6,1 idi ve her iki grubun yaş ortalaması birbirine benzerdi. Arada anlamlı istatistiksel fark yoktu (p= 0.057).

Gebelik yaşı gestasyonel diyabet grubunda $26,07 \pm 1,75$ hafta iken kontrol grubunda $27,78 \pm 6,08$ hafta idi. Her iki grupta gebelik yaş ortalamaları eşitti ve istatistiksel olarak arada anlamlı fark yoktu ($p=0,38$).

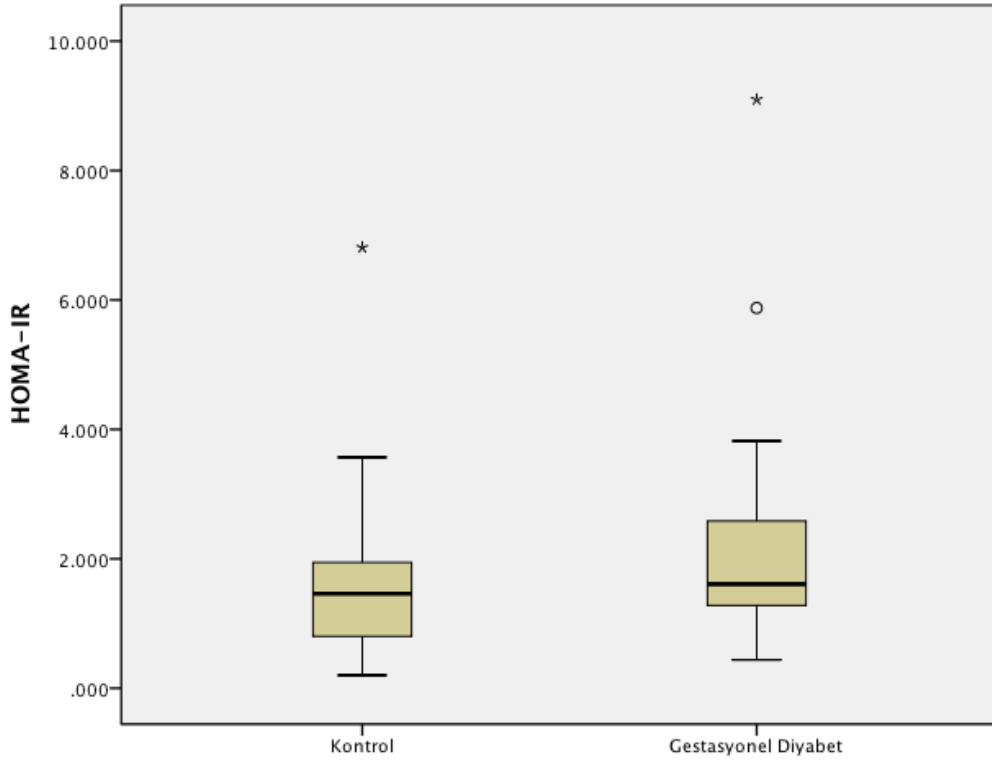
Gestasyonel diyabet grubunda 50 gr OGTT sonrası 1.saat kan şekeri $114,44 \pm 23,34$ mg/dl kontrol grubunda ise $179,73 \pm 31,84$ mg/dl idi. Her iki grupta 50 gr OGTT 1.saat kan şekerleri karşılaştırıldığında gestasyonel diyabet grubunda kan şekeri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Gestasyonel diyabet grubunda bazal açlık kan şekeri $91,69 \pm 20,94$ mg/dl, kontrol grubunda ise $77,06 \pm 8,02$ mg/dl idi. Gestasyonel diyabet grubunda kan şekeri anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,05$).



Şekil 2. Kontrol ve gestasyonel diyabet gruplarına göre BMI düzeylerinin dağılımı

Gestasyonel diyabet grubunda ortalama vücut kitle indeksi $31,34 \pm 5,16$ kg/m², kontrol grubunda ise $28,60 \pm 4,28$ kg/m² idi. Gestasyonel diyabet grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (Şekil 2).



Şekil 3. Kontrol ve gestasyonel diyabet gruplarına göre HOMA-IR düzeylerinin dağılımı

HOMA-IR GDM grubunda 2.08 ± 1.48 , kontrol grubunda 1.63 ± 1.21 idi. GDM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede HOMA-IR daha yüksekti ($p < 0.05$) (Şekil 3).

İnsulin düzeyi GDM grubunda $9.09 \pm 5.30 \mu\text{u}$, kontrol grubunda $8.30 \pm 5.49 \mu\text{u}$ idi. GDM grubunda insulin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0.05$).

Kreatinin her iki grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$). AST, ALT, Total kolesterol, trigliserit, LDL-K düzeyleri de her iki grupta aynı idi ($p > 0.05$). HDL-K GDM grubunda $62.17 \pm 12.15 \text{ mg/dl}$, kontrol grubunda $74.38 \pm 14.97 \text{ mg/dl}$ idi. GDM grubunda HDL-K düzeyi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.05$).

Leptin GDM grubunda $21.30 \pm 12.94 \text{ ng/ml}$, kontrol grubunda $24.20 \pm 14.01 \text{ ng/ml}$ idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.059$).

Homosistein GDM grubunda 5.34 ± 1.55 $\mu\text{mol/l}$, kontrol grubunda 5.58 ± 2.37 $\mu\text{mol/l}$ idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

hsCRP, GDM grubunda 6.94 ± 3.50 mg/l , kontrol grubunda 8.41 ± 7.66 mg/l idi. Arada istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.059$).

Chemerin ile tek değişkenlerin korelasyonunu incelediğimizde ise chemerin ile yaş, gebelik haftası, açlık kan şekeri, 50 gr OGTT sonrası 1.saat kan şekeri, 1.saat tokluk kan şekeri, kreatin, AST, ALT, total kolesterol, LDL, hsCRP, homosistein, leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tesbit edilmedi ($p > 0.05$). Vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1c, insulin, HOMA-IR, ALP, trigliserit arasında pozitif korelasyon saptanırken, HDL-K ile negatif ve de güçlü bir korelasyon ($r = -0.291$, $p = 0.0099$) saptandı. Leptin düzeyleri ile chemerin düzeyleri arasında ise anlamlı istatistiksel bir korelasyona rastlanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Chemerin düzeyleri ile tek değişkenli korelasyon analizi

	r	p
Yaş (yıl)	0.173	0.126
Gebelik Yaşı (hafta)	0.126	0.274
BMI (kg/m^2)	0.274	0.014*
AKŞ (mg/dl)	0.200	0.076
Hb1Ac (%)	0.301	0.007*
OGTT 50 gr (mg/dl)	0.108	0.347
İnsülin (μu)	0.236	0.04*
HOMA-IR	0.283	0.013*
TKŞ 1. saat (mg/dl)	0.123	0.285
Kreatinin (mg/dl)	0.216	0.055
AST (mg/dl)	-0.91	0.420
ALP (mg/dl)	0.256	0.022*
ALT (mg/dl)	-0.103	0.364
Kolesterol (mg/dl)	-0.151	0.181
Trigliserit (mg/dl)	0.235	0.036*
HDL-K (mg/dl)	-0.291	0.009*
LDL- K (mg/dl)	-0.099	0.383
hsCRP (mg/l)	0.086	0.453
Homosistein ($\mu\text{mol/l}$)	0.130	0.256
Leptin (ng/ml)	-0.026	0.824

Pearson korelasyon testi ile yapılmış, $*p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Vücut kitle indeksine göre kısmi düzeltme yapıp korelasyonlar tekrar incelendiğinde daha önce chemerin ile korelasyonu saptanan değişkenlerden sadece HDL-K'nın korelasyonunun devam ettiği görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. BMI'e göre kısmi düzeltme yaptıktan sonra chemerin ile tek değişkenli korelasyon analizi

	r	p
Grup tipi	0.192	0.091
Hb1Ac (%)	0.219	0.052
İnsülin (µu)	0.146	0.213
HOMA-IR	0.181	0.120
ALP (mg/dl)	0.248	0.027
Trigliserit (mg/dl)	0.183	0.106
HDL-K (mg/dl)	-0.265	0.018

Pearson korelasyon testi ile yapılmış, *p< 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Grup tipi; GDM veya kontrol grubu olup olmama

Çoklu değişkenlerle (HOMA-IR, VKİ, trigliserit, HDL) chemerin arasında lineer regresyon analizi yapıldığında tek bağımlı değişken analizinde chemerin ile korelasyon saptanan parametrelerden HOMA-IR, VKİ, trigliserit ve HDL'den sadece HDL'nin korelasyonunun devam ettiği görüldü. Bu arada sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Dağılımın normal olmadığı değerlerde logaritmik dönüşüm yapıldıktan sonra regresyon analizi yapıldı (Tablo 8).

Tablo 8. Çok değişkenli doğrusal regresyon analizi

	β	p
VKİ (kg/ m²)	0.178	0.149
HOMA-IR	0.079	0.529
Trigliserit (mg/dl)	0.078	0.515
HDL-K (mg/dl)	-0.239	0.046

$r^2 = 0.154$

5. TARTIŞMA

Her gebelikte gebeliğin ortalarına doğru başlayan ilerleyici bir insülin direnci vardır ve üçüncü trimestir sonlarına doğru Tip 2 DM'li hastalarda görülene benzer bir şekilde annede adipoz dokunun artması ve adipoz dokudan salgılanan adipokinler ve plasenta tarafından salgılanan hormonların β -HCG, human plasental laktojen, östrojen, progesteron, GH, kortizol etkileri ile insülin sensitivitesinde %50 azalma oluşmaktadır. Ancak diğer taraftan pankreas beta hücreleri artan insülin ihtiyacını telafi edebilmek için daha fazla insülin salgılamaya başlar. Gebelik ilerledikçe artan insülin direnci nedeni ile daha fazla insülin salgılanır ve diyabetik olmayan gebelerde bu ihtiyaç insülin üretiminde artış ile kolaylıkla karşılanır. Normal koşullar altında yeterli insülin sağlayabilen, fakat gebeliğin artan insülin rezistansını karşılayamayan kişilerde ise gestasyonel diyabet oluşur.

Gestasyonel diyabetin gebelik ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik-hormonal etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. İnsülin direncine neden olan moleküler mekanizma halen tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte yağ dokusunda meydana gelen değişiklikler gelişen insülin direncinden sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda gestasyonel diyabet hastalarında rezistin, adiponektin, visfatin, leptin gibi adipokin düzeylerinin incelendiği, GDM etyopatogenezindeki rollerinin araştırıldığı çalışmalar hız kazanmıştır. Leptin ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında GDM'de leptin düzeyleri azalmış bulunurken, bazı çalışmalarda da yüksek seviyelerine rastlanmıştır (71). Adiponektinle ilgili çalışmalarda ise GDM'de düşük seviyeleri tespit edilirken (29), yine diğer bir adipokin olan rezistin ile ilgili yapılan çalışmalarda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur (72-73).

Son yıllarda tanımlanmış yeni bir adipokin olan visfatin ile ilgili Krzyzanowska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27- 36 haftalık GDM olan hastalarda visfatin düzeyleri bakılmış ve düzeyleri artmış bulunmuştur. Visfatin

düzeyle ile gestasyonel yaş arasında pozitif korelasyon saptanırken glukoz, insulin, HOMA IR, BMI ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca aynı çalışmada serum leptin düzeyleri de incelenmiş ve visfatinle leptin ve insulin arasında bir korelasyon saptanmamıştır (68).

Resistin son yıllarda tanımlanmış obeziteye bağılı insulin direnci ile ilişkilendirilmiş diğeri bir yeni adipokindir. Megia ve arkadaşları GDM gelişiminde resistinin rolünü incelemek amacıyla 24- 30 haftalık gebeliğı olan 23 GDM tanısı almış, 35 GDM olmayan sağılıklı gebede resistin düzeylerini incelemişler ve GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük resistin seviyeleri saptamışlardır. GDM'li hasta grubunda doğumdan sonra da resistin düzeyleri ölçülmüş ve doğum sonrası insulin sensitivitesinin düzelmesi ile birlikte resistin seviyelerinin gebelikteki döneme göre daha da düşük olduğı saptanmıştır. Resistin seviyeleri gebelik sürecinde düşük te olsa, doğum sonrası seviyelerin daha fazla düşmesi nedeni ile aslında bu verilerin GDM'li hastalarda gebe olmayan guruba göre resistin seviyelerinin yüksek olduğunu teyit ettiğı belirtilmiştir. GDM'li hastalardaki resistin seviyelerindeki farklılığın ise plasental doku ve adipoz doku olduğı ileri sürülmüş. Bu arada gebelik sırasında resistin düzeyi ile insulin ilişkisi de incelenmiş ancak resistin ve insulin sensitivitesi arasında bağımsız bir ilişki saptanamamıştır (72).

Vitoratos ve arkadaşları yine GDM etyopatogenezinde rezistinin rolünü incelemek maksadıyla yaptıkları bir çalışmada GDM'li ve sağılıklı gurupta 26-28. haftalarda, 38. haftada ve postpartum 3. günde serum resistin düzeylerini incelemişler ve HOMA- IR ile korelasyonunu değerlendirmişlerdir. GDM'li hastalardaki 38. haftada ve erken postpartum süreçte bakılan rezistin düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca 26-28. haftalara göre 38. haftadaki hastalarda anlamlı derecede rezistin düzeylerinde artış kaydedilmiştir. Hem GDM hem de kontrol grubunda 38. haftada ve postpartum süreçte rezistin seviyelerinde istatikselle olarak anlamlı olmayan düşme tesbit edilmiştir. Rezistin ve HOMA-IR arasında ise 26- 28. haftalarda pozitif bir korelasyon saptanmıştır (73). Bu literatürde rezistin ile HOMA-IR arasında pozitif korelasyonun saptandığı ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları GDM'nin term dönemde ve postpartum süreçte rezistin seviyelerinde artış ile birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Maternal

rezistinde doğum sonrası düşme olması rezistin üretiminde plasenta veya fetal etkiyi işaret etmektedir.

Gao ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise 22 GDM'li gebe, 10 bozulmuş glukoz toleransı olan ve de 20 sağlıklı gebede TNF- α , leptin ve adiponektin düzeyleri değerlendirilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı almış olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransı olan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre göre TNF- α ve leptin düzeyleri 14-20. haftalarda en yüksek, adiponektin ise en düşük saptanmıştır (71). Sonuçlar 24-32. gebelik haftasında da aynı bulunmuş. Gestasyonel diyabet gelişmeden önce erken dönemde her üç sitokin düzeyinde de değişikliklerin olması GDM gelişiminin habercisi olarak yorumlanmıştır.

Doğum sonrası gestasyonel diyabetli hastalarda beta hücre disfonksiyonunu da kapsayan gizli metabolik problemlerin varlığının bu grup hastalarda ileride Tip 2 DM gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Retnekar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 137 GDM, 91 bozulmuş glukoz toleransı, 259 normal glukoz toleransı olan 2.trimester gebeler alınmıştır. GDM'li hastalarda adiponektinin en düşük, CRP'nin de en yüksek değerlerine rastlanmıştır. Gruplar arasında leptin düzeyinde ise farklılıklara rastlanmamıştır. Postpartum üçüncü ayda bakılan adiponektin düzeyleri ile açlık plazma glukozu arasında oldukça güçlü ters korelasyon saptanırken, leptin ve CRP ile pozitif korelasyon bulunmuştur (74). Bu yüzden araştırmacılar gebelikteki adiponektin düzeyinin postpartum insulin sensitivitesi ve beta hücre fonksiyonu ile pozitif, postpartum açlık glisemisi ile de negatif ilişkili olduğunu söylemişlerdir.

Pfau ve arkadaşlarının yaptığı, gestasyonel yaş ve açlık insulin düzeylerinin aynı olduğu bir gestasyonel diyabet çalışmasında gestasyonel diyabetli ve sağlıklı gebelerde chemerin düzeylerinde farklılığa rastlanmamıştır. Ancak chemerin düzeyi ile serum kreatinin ve HOMA IR arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon saptanmıştır. HOMA IR'ın daha yüksek olduğu 3. tertildeki hastalarda 1. tertildeki hastalara göre de chemerin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (70). Bu çalışmada her iki grup arasında VKİ yönünden bir farklılık yoktur. Ayrıca bu çalışma gestasyonel diyabet hastalarında kanda chemerin düzeylerinin incelendiği ilk

çalışmadır. Biz çalışmamızda Pfau ve arkadaşlarının çalışmasının aksine GDM ve kontrol grubu arasında anlamlı bir şekilde chemerin düzeylerinde farklılığa rastladık. GDM grubunda chemerin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Ancak bizim hasta grubumuzda VKİ Pfau ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi her iki grupta eşit değildi. Literatürde chemerin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif korelasyonu destekleyen çalışmaları da dikkate alarak VKİ'ne göre kısmi düzeltme yapıp chemerin düzeylerini her iki grupta tekrar incelediğimizde GDM ve kontrol grubunda chemerin düzeylerindeki farklılığın ortadan kalktığını gördük. Pfau ve arkadaşlarının çalışmasında chemerin ile tek değişkenli korelasyon analizinde kreatinin, açlık insulin, HOMA-IR, trigliserit ve leptin düzeyleri ile korelasyon saptanırken bizim çalışmamızda da onların bulgularını destekler nitelikte HOMAIR, insulin, trigliserit ve chemerin arasında pozitif korelasyon vardı ancak kreatinin ve leptin düzeyleri ile korelasyon yoktu. Yine farklı olarak bizim çalışmamızda chemerin ile VKİ ile pozitif, HDL-K düzeyi ile de negatif bir korelasyon mevcuttu.

Ayrıca chemerin ile korelasyon saptanan değişkenlerin dağılımları değerlendirildikten sonra dağılımı normal olmayan parametreler logaritmik olarak değiştirildi ve chemerin düzeyi ile en çok bağlantısı olduğu düşünülen HOMA-IR, HDL, trigliserit, VKİ ile chemerin arasında lineer regresyon analizi yapıldı. Trigliserit, HOMA-IR, VKİ'nin chemerin üzerine etkisi elimizdeki veriler dahilinde istatistiki olarak görülemedi. Ancak bu arada HDL-K'nın chemerin üzerine etkisi istatistiksel olarak korundu. Pfau ve ark.larının çalışmasında ise yaş, kreatinin, HOMA-IR, insulin, trigliserit, leptin ve chemerin arasında korelasyon analizi yapılmış ve chemerin üzerine HOMA-IR ve trigliseritin istatistiki anlamı görülmüştür. Biz çalışmamızda bir de Pfau ve ark.larının kullandıkları değişken parametrelerle chemerin arasında korelasyon analizi yaptık. Sonuçta kreatinin ile değil ama HOMA-IR ile pozitif korelasyon bulduk. Ancak çalışmamızda regresyon analizine dahil ettiğimiz değişkenlerle yaptığımız tek değişkenli korelasyon analizine dayanarak HOMA-IR, VKİ, trigliserit, HDL değişkenlerinin chemerin ile daha iyi korelasyon gösterdiğini düşünüp, regresyon analizine de bu değişkenleri dahil ettik. Regresyon analizinde sadece HDL-K'nın chemerin üzerine etkisini istatistiksel olarak koruduğunu gördük ve sonuçta çalışmamızdaki veriler ışığında insulin direncinin

chemerin düzeylerini zayıf olarak etkilediği sonucuna vardık. Bu sonuçlar Pfau ve ark.larının chemerin ile insulin direnci arasında gösterdikleri ilişkiyi desteklememiş, ancak chemerinin lipid parametrelerinden HDL-K ile olabilecek ilişkisini ortaya koymuş olabilir. Bu çalışmada HDL-K düzeyi düştükçe chemerin düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve gestasyonel diyabetli hastalarda HDL-K düzeyine dikkat çekilmiştir. Gestasyonel diyabetli hastalarda chemerin düzeyleri ile HDL-K ve insulin direnci bağlantısını ortaya koymak üzere daha fazla ve ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Gestasyonel diyabetli hastalarda leptin düzeyleri ile ilgili ise literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Gao ve ark.ları leptin düzeylerini GDM'li hastalarda yüksek bildirirken (71), Retnakaran ve ark.ları leptin düzeyini GDM'li hastalarda farklı bulmamışlardır. Ayrıca CRP düzeylerini de GDM'li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (74). Bizim çalışmamızda leptin düzeyleri ve hsCRP düzeyleri arasında iki gurup arasında anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. Chemerin ile leptin arasında da bir korelasyon tesbit etmedik. hsCRP gibi bir diğer inflamasyon belirteci olan homosistein düzeyi de iki gurup arasında ilginç bir şekilde çalışmamızda normaldi.

Pfau ve ark.ları regresyon analizinde kreatinin ve serum chemerin düzeyi arasında kuvvetli, pozitif bir ilişki bulmuştur. Bu sonuç fizyolojik chemerinin renal yol ile elimine olduğunu gösteren gebe olmayan, hemodiyaliz hastaları ile yapılmış çalışmayı desteklemektedir. Ayrıca birçok çalışmada da renal eliminasyonun leptin, retinol bağlayan protein-4, fibroblast büyüme faktörü-21 gibi çeşitli adipokinlerin serum konsantrasyonlarını etkileyen esas mekanizma olduğu ileri sürülmüştür. Ancak biz çalışmamızda serum kreatin düzeyi ile chemerin arasında bir bağlantı saptamadık. Bilakis serum chemerin düzeyi ile alkalin fosfataz arasında pozitif bir korelasyon bulduk. Ancak bunun klinik açıdan bir önemi olup olmadığını daha başka çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Sonuçta bu çalışmada gestasyonel diyabette chemerin ile HDL-K düzeyleri arasındaki bağlantı ilk kez olarak gösterilmiş olup, bu bağlantı aynı zamanda gebelikte ve gestasyonel diyabette lipid metabolizması değişikliklerine de dikkat çekmektedir. Bu sonuç kardiyovasküler hastalıklarda serum chemerin düzeyinin

önemli olabileceği hipotezini ortaya koymakta ve bu konu ile ilgili çalışmalara gereksinimi göstermektedir. Ayrıca gestasyonel diyabetli hastalarda azalmış insulin sensitivitesi ile serum chemerin düzeyleri arasındaki bağlantı, chemerinin HDL-K ile korelasyonu, gestasyonel diyabetli hastalarda chemerin sensitivitesi ve reseptör ve hedef dokularda postreseptör sinyalizasyon bozuklukları ile chemerinin metabolik ve vasküler hastalıklarda etkileri ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı yaş farkı tesbit edilmemiştir ($p>0.05$).
2. Çalışmamızda gestasyonel yaş ortalaması her iki grupta aynı bulunmuştur ($p>0.05$).
3. Çalışmamızda vücut kitle indeksi gestasyonel diyabet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).
4. Çalışmamızda chemerin düzeyleri gestasyonel diyabet grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ancak vücut kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında bu farklılık ortadan kalkmıştır ($p>0.05$).
5. Çalışmamızda leptin düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
6. Çalışmamızda inflamasyon markırlarından hsCRP ve homosistein açısından gruplar arasında anlamlı farklılığa rastlanmamıştır ($p>0.05$).
7. Çalışmamızda chemerin ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak bir korelasyona rastlanmadı ($p>0.05$).
8. Çalışmamızda chemerin ile kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p>0.05$).
9. Çalışmamızda chemerin ile alkalen fosfataz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde pozitif bir korelasyon bulundu ($p<0.05$).
10. Çalışmamızda her iki grupta total kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından bir farklılığa rastlanmadı ($p>0.05$).
11. Çalışmamızda chemerin ile HDL-K arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde negatif korelasyon tesbit edildi ($p<0.05$).

7. TÜRKE ÖZET

Giriş ve Amaç: Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk kez hamilelikte tespit edilen veya başlangıcı hamileliğe dayanan glukoz toleransı bozukluğudur. Tedavi edilmediği takdirde annenin ileriki yaşamında tip 2 Diyabetes Mellitus'a (T2DM) sebep olabileceği gibi fetusta konjenital anomalilere ve doğum sonrası dönemde çocuklarda obezite ve diyabet gelişme riskinde artışa da neden olmaktadır. 5 yıl içerisinde Tip 2 DM gelişme kümülatif insidansı %50'dir. Chemerin yeni tanımlanmış bir adipokin olup obezite, insülin direnci ve T2DM patogeneğinde önemli role sahiptir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde kan düzeylerinin yükseldiği ve metabolik sendromla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite ilişkili Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet arasında benzer patojenik mekanizmalar saptanmıştır.

Gebelik sırasında oluşan azalmış insülin sensitivitesi ve pankreatik beta hücre rezervi hem GDM hem de T2DM'de ortak patogeneğinde yer alır. Metabolik sendromda kan chemerin düzeylerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen gestasyonel diyabette sadece bir tane çalışma mevcuttur. Bu çalışma da biz de GDM hastalarında chemerin düzeylerini ve etyopatogeneindeki rolünü incelemeyi planladık. Ayrıca chemerinin metabolik parametreler ve inflamasyon belirteci hsCRP ile ilişkisini değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen hasta grubu 24-30 haftalık gebe olup 100 gr OGTT sonucu GDM tanısı alan 48 hasta ve sağlıklı 32 gebeden oluşuyordu. Tüm hastalarda kanda chemerin düzeyleri, biyokimyasal parametreler bakıldı ve ayrıntılı antropometrik ölçümler yapıldı. Chemerin düzeyleri GDM ve sağlıklı gebe grupta karşılaştırıldı. Chemerin düzeylerinin metabolik parametreler, leptin düzeyi, inflamasyon markırı olan hsCRP ve homosistein ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda her iki hasta grubunda yaş, gestasyonel yaş ortalamaları farklı değildi ($p>0.05$). Ancak VKİ'i GDM grubunda anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.05$). GDM grubunda chemerin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı

şekilde kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0.05$). Ancak VKİ'e göre kısmi düzeltme yapıldığında chemerin düzeyleri her iki grupta aynı bulundu. Chemerin düzeyleri ile insulin direnci arasında bağlantı bulunamazken, chemerin ile HDL-K arasında negatif bir korelasyon tesbit edildi.

Sonuç: Biz çalışmamız sonucunda chemerinin gestasyonel diyabet etyopatogenezinde nedensel bir faktör olmadığını düşünüyoruz. Bu çalışma ayrıca gestasyonel diyabet hastalarında chemerin ile HDL-K arasındaki var olan korelasyonun da ilk kez gösterilmiş olmasından dolayı önemlidir. Bu bağlantı aynı zamanda gebelikte ve gestasyonel diyabette lipid metabolizması değişikliklerine de dikkat çekmektedir. Bu sonuç kardiyovasküler hastalıklarda serum chemerin düzeyinin önemli olabileceği hipotezini ortaya koymakta ve bu konu ile ilgili çalışmalara gereksinimi göstermektedir. Ayrıca gestasyonel diyabetli hastalarda azalmış insulin sensitivitesi ile serum chemerin düzeyleri arasındaki bağlantı, chemerinin HDL-K ile korelasyonu, gestasyonel diyabetli hastalarda chemerin sensitivitesi ve reseptör ve hedef dokularda postreseptör sinyalizasyon bozuklukları ile chemerinin metabolik ve vasküler hastalıklarda etkileri ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. ABSTRACT

Objectives: GDM is a disease that is first diagnosed in pregnancy and the beginning of it depends upon pregnancy. It does not only cause Type 2 diabetes mellitus in mother, but also results with congenital anomalies in fetus and increased risk of obesity and diabetes mellitus in child after delivery. The cumulative development of diabetes mellitus is %50 within five years. Chemerin is a new adipokine which has an important role in pathogenesis of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Increased levels of chemerin and positive correlation with insulin resistance is reported in the literature. The same etiopathogenic mechanisms exist between obesity related Type 2 Diabetes Mellitus and GDM.

Decreased insulin sensitivity and pancreatic reserve is the main reason both in etiopathogenesis of GDM and type 2 diabetes mellitus. Although there are many studies about chemerin in metabolic syndrome, there is only one in GDM. In this study, we investigated chemerin levels and its correlations with metabolic parameters and hsCRP in metabolic syndrome.

Methods: We investigated 48 patients with newly diagnosed gestational diabetes and 32 normal pregnant women as a control group. Chemerin, biochemical parameters, leptin, homocysteine, hsCRP, thyroid function tests were examined and anthropometric measurements were applied in all patients. Serum levels of chemerin was compared between the two groups and relationships of chemerin with leptin, metabolic parameters and hsCRP, homocysteine were examined.

Results: The mean age and gestational age was not different between the two groups. But body mass index was statistically higher than control group ($p < 0.05$). Chemerin was higher in GDM group as well. When body mass index was corrected partially, the difference of chemerin was lost between control and GDM group. We didn't find any relation between chemerin and insulin resistance when there was a negative correlation between chemerin and HDL-C.

Conclusion: According to this study, we think that chemerin is not a causal factor in the etyopathogenesis of gestational diabetes mellitus. This study is especially important because of showing a relationship of chemerin with HDL-K in GDM for the first time. Furthermore, this relationship points lipid metabolism changes in pregnancy and gestational diabetes mellitus and supports the hypothesis that chemerin levels in cardiovascular disease may be important and perhaps may be one of the risk factors. More advanced studies are necessary for supporting this hypothesis. Furthermore, the relationship between insulin sensitivity and chemerin level, the correlation of chemerin with HDL-K, chemerin sensitivity in gestational diabetes mellitus, the effects of chemerin in metabolic and vascular diseases, and the post-receptor signalization defects in target tissues need to be investigated in further studies.

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, 31, Suppl. 1, January, 55-60, 20082.
2. American diabetes association. Standarts of medical care in diabetes 2011. Diabetes care 2011; 34 Suppl 1; S11
3. Allen, S.R., Gestational Diabetes, Treat. Endocrinol., 2003, 357-365.
4. Türkiye klinikleri J Endocrin- Special Topics 2010;3 (1).
5. Ryan EA, O' Sul li van MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 1985;34: 380-9.
6. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. Am J Physi ol 1993;264(1 Pt 1):E60-7.
7. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management Diabetes 1991; 40: 18- 24
8. Yogeve, Ben-Ha roush A, Hod M. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. In: Hod M, Jovanovic L, Di Ren-zo GC, de Leiva A, Langer O, eds. Text book of Diabetes and Pregnancy. 2nd ed. London: Informa Health care; 2008. p.71-78.
9. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement).
10. Hauguel S, Leturque A, Gilbert M, Girard J. Effects of pregnancy and fasting on muscle glucose utilization in the rabbit. Am J Obs tet Gyne col 1988;158:1215-8. Care 2004; 27(Suppl. 1):S88-90.

11. Damm, P., Handber, A., Kuhl, C., Beck- Nielsen, H., Molsted- Pedersen, L., Insulin Receptor Binding and Tyrosine Kinase Activity in Skeletal Muscle From Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol.*, 82, 251-259, 1993.
12. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *Clin Endocrinol Metab* 1982;54:131-8.
13. Ahmed SA, Shalayel MH. Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women. *East Afr Med J* 1999;76:465-7.
14. Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., et al., Cellular Mechanism for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes, *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 112-119, 2007.
15. Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., et al., Cellular Mechanism for Insulin Resistance in Gestational Diabetes, *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 112-119, 2007
16. Catalano P, Highman T, Huston L, Friedman J. Relationship between reproductive hormones/TNF- α and longitudinal changes in insulin sensitivity during gestation. *Diabetes* 1996; 45: 175a
17. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003;26(8): 2442-50.
18. Hotamisligil GS. The role of TNF and G receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999; 245: 621-5.
19. Harder T, Franke K, Kohlhoff R, Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin dependent diabetes mellitus type I. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(3):160-4.

20. Buchanan, T.A., Xiang, A., Kjos, S.L., Watanabe, R., What is Gestational Diabetes?, *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 105-111, 2007
21. Mc Lean, M., Chipps, D., Cheung, N.W., Mother to Child Transmission of Diabetes Mellitus: Does Gestational Diabetes Program Type 2 Diabetes in the Next Generation?, *Diabetic Medicine*, 23, 11, 1213-1215, 2006.
22. McLahlan, K.A., Boston, R., Alford, F.P., Impaired Non-esterified Fatty Acid Suppression to Intravenous Glucose During Late Pregnancy Persists Postpartum in Gestational Diabetes: A Dominant Role for Decreased Insulin Secretion Rather Than Insulin Resistance, *Diabetologia*, 48, 1373-1379, 2005.
23. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes* 1993;42(12):1773-85.
24. Yogev, Ben-Horush A, Hod M. Pathogenesis of gestational diabetes mellitus. In: Hod M, Jovanovic L, DiRenzo GC, de Leiva A, Langer O, eds. *Text book of Diabetes and Pregnancy*. 2nd ed. London: Informa Health care; 2008. p.71-78.
25. Buchanan, T.A., Xiang, A., Kjos, S.L., Watanabe, R., What is Gestational Diabetes?, *Diabetes Care*, 30, Suppl.2, 105-111, 2007.
26. Javanovic- Peterson, L., Peterson, C.M., Reed, G., et al., Postprandial Blood Glucose Levels Predict Birth Weight The Diabetes : in Early Pregnancy Study, *Am J Obstet Gynecol.*, 164, 103, 1991.
27. Ategbro, J.M., Grissa, O., Yessoufou, A., Hichami, A., et al., Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 4137-4143, 2006.
28. Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. *Acta Endocrinol* 1975;79:709-19.
29. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes care* 2011; 34 Suppl 1; S62

30. Standards of Medical Care in Diabetes—2011 American Diabetes Association
31. Elliott BD, Langer O, Schenker S. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:807
32. Jovanovic L, Pettitt DJ. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S220
33. American Diabetes Association Home Page, Statistics About Women & Diabetes, Diabetes Statistics for Women, [30.09.2004].
34. 32. Clinical Practice Recommendations ADA, Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 27, Suppl. 1, 88-90, 2004.
35. Haider, D.G., Schaller, G., Kapiotis, S., Maier, C., et al., The Release of The Adipocytokine Visfatin is Regulated by Glucose and Insulin, *Diabetologia*, 49, 8, 1909-1914, 2006
36. Peterson, L.J., Peterson, C.M., Exercise and The Nutritional Management of Diabetes During Pregnancy, *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23, 1, 75-86, 1996.
37. Javanovic- Peterson, L., Peterson, C.M., Reed, G., et al., Postprandial Blood Glucose Levels Predict Birth Weight The Diabetes : in Early Pregnancy Study, *Am J Obstet Gynecol.*, 164, 103, 1991.
38. 5. American Association of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Diabetes, ACOG practice Bulletinn No. 30. *Obstet Gynecol.* 2001;98:525-538
39. American diabetes association. Standarts of medical care in diabetes 2011. *Diabetes care* 2011; 34 Suppl 1; S11
40. Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:54-62.
41. Setji, T.L., Brown, A.J., Feinglos, M.N., Gestational Diabetes Mellitus, *Clinical Diabetes*, 23, 1, 17-24, 2005.

42. Jovanovic, L., Howard, C., Pettitt, D., Zisser, H., et al., Ospina, P., Insulin Aspart Versus Regular Human Insulin in Basal/Bolus Therapy for Patients with Gestational Diabetes Mellitus: Safety and Efficacy, 41st Annual Meeting of The European Association for The Study of Diabetes (EASD) in Athens, Greece, September 12-15, 2005.
43. Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol.* 2002;21:181-9.
44. Langer, O., Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glycemic Control, *Endocrinol Metab Clin N Am.*, 35, 53-78, 2006.
45. Haider, D.G., Schaller, G., Kapiotis, S., Maier, C., et al., The Release of The Adipocytokine Visfatin is Regulated by Glucose and Insulin, *Diabetologia*, 49, 8, 1909-1914, 2006
46. Hawthorne G. Metformin use and diabetic pregnancy-has its time come? *Diabet Med.* 2006;23:223-7.
47. American Diabetes Association Home Page, Statistics About Women & Diabetes, *Diabetes Statistics for Women*, [30.09.2004].
48. Clinical Practise Recommendations ADA, Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 27, Suppl. 1, 88-90, 2004.
49. 6. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2009;80:57-62
50. Woerle HJ, Pimenta WP, Meyer C, Gosmanov NR, Szoke E, Szombathy T, et al. Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin a1c values. *Arch Intern Med.* 2004;164:1627-32.
51. Cheung, N.W., Helmink, D., Gestational Diabetes The Significance of Persistent Fasting Hyperglycemia For The Subsequent Development of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 20, 21-25, 2006.

52. Maser, R.E., Lenhard, M.J., Henderson, B.C., Cobb, R.S., Hands, K.E., Detection of Subsequent Episodes of Gestational Diabetes Mellitus A Need for Specific Guidelines, *J Diabetes and It's Complications*, 18, 86- 90, 2004.
53. X.-Y.Du, B.A.Zabel, t.Myles et al., Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets, *The Journal of Biological Chemistry*, vol.284, no.22, pp.751-758, 2009.
54. C. Albanesi, C. Scarponi, S.Pallotta et al., chemerin expression Marks early psoriaticskin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment, *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 206, no.1, pp.249-258, 2009.
55. V. Wittamer, J.- D. Franssen, M. Vulcano ET al., Specificrecruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids, *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 198, no. 7, pp, 977- 985, 2003.
56. K. Boaoglu, K. Bolton, J. McMillan et al., Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome, *Endocrinology*, vol.148, no.10, pp.4687-4694, 2007.
57. L. Fontana, J.C.Eagon, M.E.Trujillo, P.E.Scherer, and S.Klein, visseral fat adipokine secretion is associated with systemic inflamattion in obese humans, *Diabetes*, vol.56, no.4, pp.1010-1013, 2007.
58. Bozaoglu, K.et.al. (2009) Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican American Population. *J. Clin.Endocrinol. Metab.*94, 3085-3088.
59. Bozaoglu, K.et al.(2007) Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 148, 4687-4694
60. Stejskal, D.et al.(2008) Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasion population-a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152, 217-221

61. Weigert, J. et al. (2010) Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 72, 342-348.
62. Tan, B.K. et al. (2009) Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. *Diabetes* 58, 1971-1977.
63. Spiroglou, S.G. et al. (2010) Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 17, 115-130
64. Vernochet, C. et al. (2010) Mechanisms regulating repression of haptoglobin production by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands in adipocytes. *Endocrinology* 151, 586-594
65. Gao Xi, Yang Hx, Zhao Yi. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal* 2008; 121: 701-705.
66. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and pregnancies. *The journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2011; 37: 112-118.
67. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 173-178.
68. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clinical Science* 2006; 110: 605-609.
69. McLachlan KA, O'neal D, Jenkins A. Do adiponectin, TNF α , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes/ Metabolism Research and reviews* 2006; 22: 131-138.

70. Pfau D, Stepan H, Kratzsch J. Circulating levels of the Adipokine chemerin in Gestational Diabetes Mellitus. *Hormone Research in Pediatrics*. 2010; 74:56
71. Gao Xi, Yang Hx, Zhao Yi. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponektin in mid- trimester of gestational diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal* 2008; 121: 701-705.
72. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 173- 178.
73. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and pregnancies. *The journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2011; 37: 112-118.
74. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. *Diabetologia*. 2010 Feb;53(2):268-76. Epub 2009 Nov 24.