

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEBE KADINLARDA ARTMIŞ GESTASYONEL DİABETES
MELLİTUS RİSKİ VE SERUM FERRİTİN, SOLUBLE
TRANSFERİN RESEPTÖR, h-CRP, ADİPONEKTİN İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Güler ÖZCAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr.Bilgin ÖZMEN**

Manisa-2008

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Hakan Yüceyar'a, tez hocam Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.Bilgin Özmen'e, değerli Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Zeliha Hekimsoy'a ve ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı bünyesinde çalışan Sayın Prof.Dr.Seyhun Kürşat'a, Sayın Doç.Dr.Ülkü Ergene'ye, Sayın Doç.Dr.Ender Ellidokuz'a, Sayın Doç.Dr.Timur Pırıldar'a, Sayın Doç.Dr.Cengiz Kırmaz'a ve Sayın Yrd.Doç.Dr.Mine Miskioğlu'na tüm değerli hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tezime bilimsel katkılarından ve manevi desteğinden dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Fatma Taneli'ye , tezimin hazırlanması ve yazılması aşamasındaki değerli yardımlarından dolayı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda görev yapan Uzm.Dr.Feyzullah Güçlü'ye , tezime katkılarından dolayı Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Yeşim Bülbül'e ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma her zaman yanımda oldukları için teşekkür ederim.

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler.....

Dr.Güler ÖZCAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

I.GİRİŞ	1
1.1 Diabetes Mellitus Sınıflaması	1
II.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	5
2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glikozu ve Bozulmuş Glikoz Toleransı	6
2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus	11
2.3.1.Epidemiyoloji	11
2.3.2. Etyopatogenez	12
3.3.3.Gestasyonel Diyabet Taraması Ve Gestasyonel Diyabet Tanısı	17
2.3.4.Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları	20
2.3.5.Postpartum Dönem	24
2.3.6.Pregestasyonel Diyabetik Hasta	25
2.4. Ferritin, Soluble Transferrin Reseptör, High Sensitive C-Reaktif Protein, Adiponektin	27
III.GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. İstatiksel Analiz	36
IV.BULGULAR	37
V.TARTIŞMA	43
VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
VII.ÖZET	53
VIII.İNGİLİZCE ÖZET	55
IX.KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği
ADA: Amerikan Diyabet Federasyonu
APG: Açlık Plazma Glikozu
BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı
CDA: Kanada Diyabet Birliği
CPT-1: Carnitine Palmitiol Transferase-1
DM: Diabetes Mellitus
FFA: Serbest Yağ Asitleri
GAD: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH: Growth Hormon
GLUT-4: Glukoz Transporter-4
HbA1C: Glikolize Hemoglobin
hCS: Human Koryonik Somatotropin
HNF-12: Hepatosit Nükleer Faktör-12
hPL: Human Plasental Laktojen
hs-CRP: Yüksek Sensitiviteli C Reaktif Protein
IAA: İnsülin Adacık Antikoru
ICA: Adacık Hücre Antikoru
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
İGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri
İRS: İnsülin Reseptör Substrat
LGA: Artmış Doğum Ağırlığı
MODY: Maturity Onset Diabetes of Young
NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu
OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi
PCOS: Polikistik Over Sendromu
sTfR: Çözünür Transferrin Reseptör
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülinin yetersiz salınması ve/veya fonksiyonundaki kusura bağlı olarak, kan şekeri yüksekliği sonucu oluşturmuş olduğu komplikasyonlarla mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi göz, böbrek, sinir, kalp ve damar sistemi başta olmak üzere pek çok organda hasara neden olur. (1)

DM en sık rastlanan metabolik hastalıktır, Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2007 yılında yapılan 19. kongresinde yayınlanan verilere göre 20-79 yaş arası yetişkinlerin %7.3'ünde diyabet saptanmıştır.(2)

1.1. Diabetes Mellitusun Sınıflaması

DM, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içinde değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Son olarak 2004 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından şu şekilde sınıflanmıştır. (1)

Tablo .1 Diyabetin Amerikan Diyabet Birliği tarafından yapılan sınıflaması (1).

I-Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM)(β hücresi yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan) <ul style="list-style-type: none">A- İmmün aracılıklıB- İdiopatik
II-Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM)(İnsülin direncine bağlı rölatif insülin yetmezliği ve/veya insülin sekresyonunda defekt)
III-Diğer spesifik tipler <ul style="list-style-type: none">A- β hücre fonksiyonunda genetik defekt (Maturity Onset Diabetes of Young=MODY)<ul style="list-style-type: none">1-Kromozom 12, HNF-1 (MODY 3)2-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)3-Kromozom 20, HNF-4 (MODY 1)

4-Kromozom 13, insülin promoter faktör-1 (IPF-1;MODY 4)

5-Kromozom 17, HNF-1 (MODY 5)

6-Kromozom 2, NeuroD1 (MODY6)

7-Mitokondriyal DNA

8-Diğerleri

B- İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin rezistansı

2-Leprechaunizm

3-Rabson-Mendenhall sendromu

4-Lipoatrofik diabet

5-Diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

1-Pankreatit

2-Travma/pankreatektomi

3-Neoplazm

4-Kistik fibrosis

5-Hemakromatozis

6-Fibrokalküloz pankreas

7-Diğerleri

D- Endokrinopatilere bağılı olarak diyabet gelişen durumlar

1-Akromegali

2-Cushing sendromu

3-Glukagonoma

4-Feokromasitoma

5-Hipertiroidizm

6-Somatostatinoma

7-Aldesteronoma

8-Diğerleri

E-İlaç yada kimyasal maddelere bağılı olarak diyabet gelişen durumlar

1-Vacor

2-Pentamidin

3-Nikotinic asit

4-Glukokortikoidler

5-Tiroid hormonu

- 6-Diazoksit
- 7- β adrenerjik agonistler
- 8-Tiazidler
- 9-Dilantin
- 10-İnterferon
- 11-Diğerleri

F- Enfeksiyonlar sonucu diyabet gelişen durumlar

- 1-Konjenital rubella
- 2-Sitomegalovirus
- 3-Diğerleri

G-İmmun aracılıklı diyabetin nadir formları

- 1-“Stiff-man” sendromu
- 2-Anti-insülin reseptör antikoları
- 3-Diğerleri

H- Diyabetle birliktelik gösteren genetik sendromlar

- 1-Down sendromu
- 2-Klinefelter sendromu
- 3-Turner sendromu
- 4-Wolfram sendromu
- 5-Friedreich ataksisi
- 6-Huntington koresi
- 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8-Miyotonik distrofi
- 9- Porfiria
- 10-Prader-Willi sendromu
- 11-Diğerleri

IV-Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

2. GENEL BİLGİLER

Diyabet ile ilgili en eski bilgiler milattan önce 1550'li yıllarda Mısır'da yazılmış bir papirüste bulunmuştur. Bu papirüste, şeker hastalığına benzer, poliüri yakınması ile seyreden bir hastalık olarak söz edilmektedir. Günümüzde tıp literatüründe kullanılan, Diabetes ve Mellitus kelimeleri Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes ve bal kadar tatlı anlamına gelen mellitus kelimelerinden türetilmiştir. Diabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır. (3)

DM insülin eksikliği ve/veya insülinin fonksiyonundaki yetersizlik sonucu hiperglisemiyle seyreden bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi başta göz, böbrek, sinir, kalp ve damar sistemi olmak üzere birçok organda hasara ve fonksiyon kaybına neden olur. (4)

Dünya'da olduğu gibi, DM son yıllarda ülkemizde de giderek artış göstermektedir. Uluslar arası Diyabet Cemiyeti (IDF)'nin verilerine göre Dünya'da, 2003 yılı itibari ile 20-79 yaş arası yetişkin popülasyonun %5.1'inde, 2007 yılındaki en son değerlendirmesinde 20-79 yaş arası yetişkinlerin %7.3'ünde(246 milyon kişi) diyabet olduğu bildirilmektedir ve 2025 yılında diyabetli kişi sayısının 380 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. (2) Yine IDF'in değerlendirmesinde 2003 yılında 314 milyon kişide(20-79) yaş prevalansı %8.2) tahmin edilen bozulmuş glikoz tolerans(BGT) nüfusunun, 2025 yılında %50 artışla 472 milyona (prevalans %9) ulaşacağı bildirilmektedir. (5)

Tip 2 diyabet tüm diyabetik olguların yaklaşık %85-90'nını oluşturur. Batı toplumunda, erişkin nüfusun yaklaşık %10-15'i diyabetiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002'de yapılan bir çalışmada tüm yaş gruplarında diyabet prevalansı %6.3(18.2 milyon kişi) bulunmuştur ve her yıl 1.3 milyon kişide yeni diyabet saptandığı bildirilmiştir. (6) Hatalı beslenme, obezite, fiziksel inaktivite , yaşın artışı ve kentsel yaşam biçimi diyabetin hızla artışına neden olmaktadır.

Türkiye’de popülasyona dayalı ilk diyabet taraması 1999-2000 yıllarında Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından yapılmış ve diyabet prevalansının erişkin yaş nüfusta % 7.2 ve bozulmuş glikoz tolerans(BGT) prevalansının % 6.7 olduğu bildirilmiştir. Hem diyabet hem de BGT’si kadınlarda erkeklere göre daha sık saptanmış olup , şehirlerde yaşayanlarda kırsal kesimlerde yaşayanlara göre daha fazla bulunmuştur. (7)

2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus:

Tip 1 diyabette primer bozukluk, pankreas beta hücresindeki insülin sekresyonunun azalmasıdır. Genellikle hastalık 20 yaşın altında başlamaktadır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0,5-1 arasında değişmektedir. Heterojen, multigenik, penetransı düşük ve seks farklılığı eğilimi olan poligenik bir hastalıktır. Tip 1 DM'lular 2 gruba ayrılmıştır. Otoimmün DM (tip 1 A)'de, pankreas adacık hücrelerine , insüline ve glutamik asit dekarboksilaza karşı otoantikor saptanır. İdiyopatik DM (tip 1 B)'de ise, otoimmünite veya başka bilinen bir etyolojik neden yoktur. Tip 1 A DM olan bireylerin %95'i HLA DR3-DQ2 veya HLA DR-DQ8 taşırlar. Genetik yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici çevresel faktörlerin etkisiyle pankreas beta-hücrelerine yönelik immün olaylar başlamakta, immün yanıtlar hücresele ve humoral otoimmünite ile pankreas adacık hücresinde, insülitis gelişmesine neden olmakta, sonunda beta hücrelerinde progresif yıkım ve hasar oluşmaktadır. (8-12)

Hastalığın doğal seyrinde 4 evre görülmektedir. Birinci evre, prelinik evre olup pankreas beta hücre otoimmünitesi ve oral veya intravenöz stimulusa karşı akut ilk faz insülin yanıtının progresif olarak bozulduğu dönemdir. Bu evre, 10 yıldan daha uzun sürebilir ve dolaşımda söz konusu antikorlar çoğu kez pozitif saptanır. İkinci evre, klinik diyabetin başlamasıdır. Ardından geçici remisyonun olduğu üçüncü evre gelir. Dördüncü evre ise, diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının görüldüğü evredir. (13,14)

2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus , Bozulmuş Açlık Glikozu ve Bozulmuş Glikoz Toleransı

Tip 2 diyabette, karaciğer, kas ve adipoz dokusunda insülin duyarlılığının azalmasının yanısıra, pankreas beta hücresinin fonksiyonunda kusur vardır. Tip 2

diyabetli hastaların yaklaşık %90-95'ini obez olgular oluşturur. (1) Genellikle hastalık 30 yaş üzerinde görülmektedir. Özellikle visseral obezitenin hastalığın oluşumunda öncelikli yeri vardır. Prevelansı yaş ve obeziteyle paralel olarak artış göstermektedir. Tip 2 diyabet ile HLA tipleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ailede özellikle, babada diyabetin varlığı, sonraki nesillerde hastalığın görülme riskini arttırmaktadır. İdantik ikizlerin her ikisinde hastalığın görülme oranı %90'dan fazladır. Tip 2 DM gelişimi için bir çok risk faktörü vardır.(Tablo-2) (15)

Tablo . 2. Tip 2 diyabet için yüksek risk faktörleri (15).

<ul style="list-style-type: none">-Yaş ≥ 45,-Vücut kitle indeksi ≥ 25 kg/m²,- Fiziksel inaktivite ve sedanter yaşam,-1. derece akrabalarda diyabet öyküsünün bulunması,-Yüksek riskli etnik köken (Afro-amerikalılar, Latinler, Nativ Amerikalılar, Asya-Amerikalılar, Pasific adaları yerli halkı),-Önceki doğumlarında >4 kg bebek doğurma veya GDM tanısı almış olmak,-Hipertansiyon ($\geq 140/90$mmHg) olması,-HDL kolesterol <35 mg/dl (0.90 mmol/l) ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl (2.82 mmol/l) olanlar,-Polikistik over sendromu öyküsünün olması ,-Daha önce saptanmış bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı olanlar,-İnsülin rezistansı ile ilişkili diğer klinik durumlar (örneğin PCOS veya akantozis nigrikans vb.),-Vasküler hastalık öyküsünün varlığı,- Erken yaşta koroner arter hastalığının bulunması .

Tip 2 diyabetin doğal seyrinde 3 faz vardır. İlk fazda, insülin rezistansının olmasına rağmen henüz plazma glikozu normal sınırlardadır. Bu dönemde pankreas beta hücresi hiperplazisine sekonder hiperinsülinemi vardır. İkinci fazda, insülin rezistansı daha da ilerlemiştir ve insülin seviyesi yüksektir ancak postprandiyal hiperglisemi başlamıştır, bu evreye bozulmuş glikoz toleransı (BGT) denir. Üçüncü fazda ise, pankreas beta

hücresinde apoptozise bağlı insülin sekresyonu azalmakta ve açlık hiperglisemisi ile diyabet aşikar hale gelmektedir.

Tip 2 diyabetin alt grubu olarak kabul edilen MODY tipi diyabet otozomal dominant geçişlidir. Genellikle hastalık 25 yaşından önce başlar, pankreas beta hücre fonksiyon defekti sonucunda oluşan bu diyabet, hafif hiperglisemi ile seyretmekte ve ketozise dirençlidir. Değişik tipleri olmakla birlikte en sık görüleni 12. kromozomdaki hepatosit nükleer faktör-12 (HNF-12) mutasyonu sonucu oluşan MODY tip 3 'tür. (Tablo1) MODY'li olgular obez değildir ve otoantikorlar negatiftir. (16-20)

Tip 2 diyabetin gelişiminde hem glukotoksisite hem de lipotoksisitenin önemli rolleri vardır. (21-23)

Glukotoksisite:

Hipergliseminin kendisi, hem insülin sentezini bozarak insülinin salınımını azaltır ki; buna glukotoksisite denir. Hiperglisemiye yönelik tedavilerle, insülin salgılanmasının düzelmesi, hipergliseminin insülin salgılanması üzerine olumsuz etki gösterdiğine ilişkin kanıttır. Tip 2 diyabette azalan insülin sekresyonu yalnız, azalmış pankreas beta hücre sayısından değil, buna ilave olmuş hiperglisemiden kaynaklanmaktadır. Çünkü, plazma insülin düzeylerinde devamlı 15 mg/dl' lik artış, insülin sekresyonunda %75'lik azalmaya neden olduğu invitro deneylerde gösterilmiştir. Azalmış pankreas beta hücre kitlesi olanlarda hafif hiperglisemi bile insülin sekresyonunda önemli bozukluklara neden olmakta ve kronik hiperglisemi öncelikle pankreas beta hücrelerinin, akut hiperglisemik uyarıya olan, yanıtını bozmaktadır. Ayrıca, hiperglisemi insülin gen transkripsiyonlarını bozarak pankreas beta hücresindeki, insülin sentez ve sekresyonunu olumsuz yönde etkilemektedir. (21-23)

Lipotoksisite:

Lipid metabolizmasındaki değişikliklerin insülin salgılanması üzerinde önemli etkileri vardır. Sitoldeki uzun zincirli yağ asitleri esterleri, insülin sekresyonun başlamasında sinyal görevi görürler. Serbest yağ asitleri (FFA), taşıyıcı proteinler aracılığı ile pankreas beta hücrelerine taşınarak, sitozolde acylCoA ürünlerine çevrilir, daha sonra carnitine palmitilol transferase-1(CPT-1) karnitin esterlerine dönüşerek mitokondriuma taşınır ve krebs siklusuna girip beta oksidasyona uğrarlar. Kan glikozu yükseldiğinde bu yolak inhibe olur, sitozolde artan uzun zincirli acyl-CoA insülin salgısını uyarır. Ancak,

uzun süre FFA'ya maruz kalan pankreas beta hücresinde Randle siklusu devreye girmekte ve insülin sekresyonu inhibe olmaktadır. Bu şekilde pankreas beta hücrelerinin uzun süre FFA'ya maruz kalması 'lipotoksitate' olarak adlandırılmakta ve insülin salgı bozukluğunun önemli mekanizmaları arasında yer almaktadır. (21-23)

Diabetes mellitusun tanı kriteri:

Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde kullanılan Amerikan Diyabet Birliği(ADA)'nin 2004 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3).
(1)

Tablo . 3. ADA önerisine göre diabetes mellitusun tanı kriterleri (1).

<p>1. Diabetes mellitusun poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomlarının yanı sıra, son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) veya</p> <p>2. Açlık plazma glikozu (APG) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) veya</p> <p>3. 75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl (11.1mmol/L)</p> <p>1. veya 2. ölçümler, ayrı bir gün tekrar edilerek kesinleştirilmelidir. 3. ölçüm rutinde tarama amaçlı kullanılmaz.</p>
--

ADA tarafından 2004 yılında DM tanı kriterlerine yeni bir tanı kategorisi olarak bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) kavramları ilave edilmiştir. (1) Bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerin çoğunda glikolize hemoglobin(HbA1c) değerleri normal ya da normale yakındır. Bunun için HbA1c'nin diyabet tanısında yeri yoktur.

Epidemiyolojik çalışmalarda, diabetes mellitus insidansı ve prevalansı açlık plazma glikozunun ≥ 126 mg/dl olmasına dayandırılır. Bu öneri çalışmaların standarde edilmesini için yapılmıştır. Oral glikoz tolerans testi(OGTT), diyabet tanısında açlık

plazma glikozundan daha duyarlı ve spesifiktir. Ancak, kullanım kolaylığı, hastalarca kabul edilebilir olması ve maliyetinin düşüklüğü nedeniyle diyabet tanısında ve taramasında başlangıç testi olarak açlık plazma glikozu tercih edilmektedir. APG tek başına diyabet tanı kriterini sağlıyorsa, OGTT'ye gerek yoktur. APG normal olan(<100mg/dl) ancak diyabet açısından yüksek risk grubunda bulunan bireylerde ve bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerde OGTT yapılmalıdır.

Tablo-4 ADA önerisine göre Glikoz Toleransının Sınıflaması (1).

Açlık plazma glikozu	
< 100 mg/dl (5.6 mmol/l).....	Normal glisemi
100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l).....	Bozulmuş Açlık Glikozu (BAG)
≥126 mg/dl (7.0 mmol/l).....	Diabetes Mellitus
75 gram OGTT' de 2. saat plazma glikozu	
< 140 mg/dl (7.8 mmol/l).....	Normal glisemi
140-199 mg/dl (7.8-11.1 mmol/l).....	Bozulmuş Glikoz Toleransı (BGT)
≥200 mg/dl (11.1 mmol/l).....	Diabetes Mellitus

BAG olan hastaların %50 'si ya da daha azında aynı zamanda BGT 'ı saptanırken, BGT'ı olanların yaklaşık %20-30'unda aynı zamanda BAG mevcuttur. Hem BAG hem de BGT diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörüdür. BGT veya BAG'li olgularda 5 yıl içinde diyabet gelişme riski %60'dır. (24,25)

2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan herhangi bir derecedeki glikoz ve karbonhidrat intoleransıdır. Gebelik sırasında ortaya çıkan ve gebeliğin sonlanması ile düzelen ancak daha sonra tip 2 diyabet olarak ortaya çıkma şansı yüksek bir hastalıktır . Gebelik sonrası diyabetin devam etmesi tanıyı değiştirmez. Gebelik öncesi tespit edilmemiş glikoz intoleransı veya bunun gebelikte başlayıp başlamaması da tanıyı değiştirmez. (1,2,4,6,26)

GDM sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir ve prevalansı %1-14 arasında değişmektedir. (1,27)

2.3.1. Gestasyonel Diyabetin Epidemiyolojisi

Gestasyonel diyabet , her ne kadar gebelik üzerine olumsuz etkiler yapan bir klinik antite ise de epidemiyolojisi sistemik olarak çalışılmamıştır. Tanı kriterlerindeki farklılık epidemiyolojik çalışmalardabazı farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. GDM ilk olarak gebelik sırasında başlayan ya da tanınan glikoz intoleransı diye tanımlanmaktadır. Bu tanım bir çok olguda önceden diyabeti olup da , tanısı konmamış kadınlarla , gebeliği nedeniyle diyabeti ortaya çıkmış kadınların birbirinden ayrılmasına olanak vermemektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1988 yılından beri toplumsal araştırmaları toplamaya başlamıştır. Diyabetin prevalansına ait küresel tahminler 1993'ten beri yayınlanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, toplam nüfus olarak GDM'nin tahmin edilen prevalansı, Latin olmayan beyazlarda %3.1, Latinlerde %5.4, Afrika kökenlilerde %5.5 saptanmış, Asyalılarda %7.6, Londra'da yaşayan Hintlilerde %11.3, Avusturalya'da yaşayan Hintlilerde %15, Vietnamlilarda %7.3, Çin'de %13.9, Asya ülkelerinde %10.9 oranında GDM prevalansı saptanmıştır. (28-30)

GDM için yapılmış tam bir epidemiyolojik çalışma yapılmamasına karşın bu konuda şu gerçekler saptanmıştır. (31)

- GDM oluş sıklığı bakımından değişkendir, toplumdaki tip 2 DM'deki değişkenlikleri yansıtır,
- Aynı çevresel şartlarda yaşayan , değişik etnik gruplarda GDM prevalansı değişir. Örneğin, Avrupa ve Amerika'ya Asya'dan göç edenlerde, o bölge yerlisi beyazlara göre GDM riski yüksektir,
- Maternal yaş , şişmanlık, yapılan doğum sayısı , ailede DM hikayesi daha önceki gebeliklerde yaşanan olumsuz sağlık sorunları GDM'ye yatkınlık yaratır,
- Risk faktörleri olmadığında GDM riski düşüktür,
- Bozulmuş glikoz toleransı da , normal glikoz toleransına göre , gebeliği olumsuz etkileyebilir,
- Tip 2 DM'in bir epidemi şeklinde artışı , aynı şekilde GDM'ninde artışına neden olacaktır. (31)

2.3.2. Etyopatogenez

Otoimmünite ve Heredite:

Gebeliği sırasında diyabeti veya karbonhidrat intoleransı ortaya çıkmış kadınlarda tip 2 DM gelişme riski yüksektir. GDM'li olgularda, gebelik sonrası tip 2 DM gelişme riski ve hereditenin rolü araştırılmış, yaklaşık 100 GDM'li kadın gebelik sonrasında ortalama 11 yıl kadar izlenmiş; 61 tanesinde ya BGT ya da tip 2 DM saptanmış, bunların ebeveynleri araştırıldığında büyük bir kısmının ne anne, ne de babalarında, BGT veya tip 2 DM bulunmamıştır. Dolayısıyla, yüksek fenetrasyonlu otozomal dominant bir geçişten çok poligenik bir geçiş ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür. (32,33)

İlk araştırmalar GDM'lilerde, yüksek pancreas adacık hücre antikor (ICA) prevalansı rapor etmişlerse de, daha hassas metodlarla sonraki yıllarda yapılan çalışmalar, düşük prevalansta ICA pozitifliği olduğunu göstermiştir. ICA'sı pozitif olan bu kadınlarda, tip 1 DM oluşma riski yüksek bulunmuştur. Bu kadınlar gebe olmasalar bile, daha sonra tip 1 DM olma olasılığı yüksek olan kadınlar diye düşünülebilir. GDM'ta ICA, insülin adacık antikor (IAA), ve glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarının düşük oranda pozitif olması, bu hastalığın patogenezinde pankreas beta hücre tahribatındaki, otoimmün mekanizmaların pek önemli olmadığını düşündürmektedir. (32,33)

Gebelerde Hormonların İnsülin Salgısı ve Duyarlılığındaki Etkileri

Pankreas beta hücre fonksiyonundaki değişiklik, feto-plasental ünitenin hormonal aktivitesi ile paralellik gösterir. Lokal üretilen östrojen, progesteron, kortizol, human koryonik somatotropin (hCS), human plasental laktojen (hPL), prolaktin ve growth hormonun (GH) insülin direncini arttırdıkları bilinmektedir (Tablo 5). (34) Gebeliğin erken döneminde, artan östrojen ve progesteron maternal glikometabolik değişimde rol oynar. Östrojen, insülin salgısını ve insülinin reseptörüne bağlanmasını artırırken, progesteron hormonu ise, östrojen hormonunun tam tersi etki yaparak glikoz intoleransına yol açar. (34-39)

Plazma kortizol miktarı gebelik sırasında ikiye katlanır. Glukokortikoidler, insülin reseptör fosforilasyonunda bozulma, insülin reseptör substrat (IRS) yolağında inhibisyona yol açarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunurlar. (40)

Human plasental laktojen hormonu ise, anne ve fetus kanında 6. haftadan sonra artış gösterir. hPL, annede insülin benzeri büyüme faktörlerinin (İGF) üretimini artırarak ara metabolizmayı fetusün ihtiyacını karşılamak üzere yönlendirir. (41) Laktojen

hormonlar (hPL, human growth hormon (hGH) ve prolaktin gebelik sırasında izlenen pankreas β hücre kitlesindeki artıştan sorumlu tutulmaktadır. (42)

Plazma leptin düzeylerinde gebeliğin 2. trimestrinde artış görülür. Artmış iştaha rağmen leptin düzeylerindeki yükselme, gebelikte leptin direnci olduğunu düşündürmektedir. Dolaşımdaki leptin düzeylerinin, plazma insülin düzeyleri ve annenin yağ dokusu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelikte leptin düzeylerinin, glikoz hemostazı üzerine etkisi açık olmamakla birlikte, fetal büyümede rolü olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. (43) Gebelik döneminde hormonların, insülin salgısı ve insülin duyarlı dokular üzerindeki etkileri tablo 5'te gösterilmiştir.

İnsülin direnci gebeliğin ilk üç ayında normaldir. Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte özellikle 24-28. haftalar arası iskelet kası ve yağ dokusundaki insülin etkisindeki bozukluk belirgin hale gelir. İnsülin duyarlılığındaki azalma %60-80'lere ulaşabilir. Normal gebelerde postprandiyal dönemde , insülin rezistansından dolayı plazma glikoz düzeyinin normal sınırlarda tutulması ancak yüksek miktarda insülin salınımı ile sağlanır. Annede insüline bağımlı glikoz kullanımının zorlaşması, enerji metabolizmasını karbonhidratlardan lipidlere kaydırır, bu şekilde karbonhidratların fetüs tarafından kullanımı kolaylaşır. (44)

Gebelikte gelişen insülin direnci, tip 2 diyabettekine benzerlik gösterir. İnsüline duyarlı dokularda glikoz transportundaki postreseptör değişiklikler insülin duyarlılığın bozulmasına neden olur. (34) Ayrıca, gestasyonel diyabette; tirozin fosforilasyonu, insülin reseptör substratı-1(İRS-1) ekspresyonu ve glikoz transporter-4 (GLUT-4) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. (35) İnsülin sinyal yolağındaki değişiklikler humoral faktörlerce kontrol edilmektedir.

Gebelikte insülin direncinin hücresel mekanizması multifaktöriyeldir, insülin sinyal oluşum ve iletimindeki bozuklukları içerir. GDM'ta insülin direncine karşı beta hücrelerinin adaptasyonu bozulur. Gebelerde insülin direncinin derecesi vücut kitle indeksi ve kalıtım tarafından belirlenir. (36)

İnsülin salgısı gebeliğin ilk 3 ayında artmaya başlar, son 3 ayda maksimum düzeye ulaşır, doğumdan hemen sonra normale döner. (35) Gebelik sırasında plazma proinsülin düzeyleri yükselmekte, doğumdan sonra normale dönmektedir. Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda proinsülin düzeyleri doğumdan sonra hafifçe yüksek kalabilir. Tip 2 diyabette olduğu gibi proinsülin düzeylerindeki yükselme pankreas beta hücre salgı fonksiyonundaki bozukluğa işaret etmektedir. (38)

Gebeliğin ilk 3 ayında açlık plazma glikoz düzeyleri sabittir, sonraki dönemlerde 10-15 mg/dl kadar artış gösterir, buna insülin düzeylerindeki iki kat artış eşlik eder. Artmış enerji ihtiyacını karşılamak için endojen glikoz üretimi %16-30 artar. Glikoz üretimindeki artış glukoneogenezdeki artışına bağlıdır. Tip 2 diyabette olduğu gibi dolaşımda artmış olan serbest yağ asitleri glukoneogenezi uyarır. Ancak gebelikte, tip 2 diyabetin aksine, artmış serbest yağ asitleri glikoz oksidasyonunu arttırır. (44)

Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte bazal glikoz düzeyleri azalma eğilimine girer. Ancak, yemek sonrası plazma glikoz düzeyleri yükselir. Postprandiyal yüksek glikoz pikleri, insüline bağımlı glikoz kullanımının bozulması, yetersiz ilk faz insülin yanıtları ile açıklanabilir. Postprandiyal hiperglisemi gestasyonel diabetes mellitusta belirlenen ilk değişikliktir. (45)

Gebelikte insülin duyarlılığında azalma buna eşlik eden pankreas beta hücre kitle ve fonksiyonunda artış fizyolojik olarak tanımlanmaktadır. Predispozan genetik ve çevresel faktörlerinin varlığı fizyolojik uyum mekanizmalarını aşırı hale getirip hiperglisemiye yol açabilir.

Tablo 5 Gebelikte hormonal değişikliklerin glikoz ve insülin metabolizması üzerindeki etkileri(34).

Hormonlar	Etkileri
Östrojenler	İnsülin konsantrasyonu ↑ İnsülin reseptörüne bağlanması ↑
Progesteron	Glikoz transportu ↓ İnsülin reseptörüne bağlanması ↓ Hepatik glukoneogenez ↓
Kortizol	İnsülin direnci ↑ İnsülin reseptör fosforilasyonu ↓ IRS-1 ↓ Glikoz transportu ↓
Plasental laktojenler	İnsülin duyarlılığı ↑ İnsülin salgısı ↑ İnsülin sentezi ↑ Glikoz oksidasyonu ↑ cAMP metabolizması ↑ Beta hücre sayısı ↑ Beta hücre kitlesi ↑
Leptin	İnsülin direnci ↑
Glukagon	İnsülin direnci ↑

2.3.3. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Tarama Testleri

Günümüzde, gestasyonel diyabetin taramasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması, ayrıca 50 gramlık oral glikoz yükleme testi eşik değerinin 130mg/dl mi, 140mg/dl mi kabul edilmesi hala tartışılmaktadır. (46)

Bütün gebelerde ilk muayene ile birlikte GDM açısından risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (Tablo-6)

Tablo.6. Gestasyonel Diyabet Taraması İçin Risk Değerlendirmesi(26,47,48).

Gestasyonel diyabet açısından düşük riskli gebeler:

- Gebenin yaşı < 25,
 - Gebelik öncesi normal kilolu olması ,
 - GDM prevelansı düşük olan etnik gruplara ait olması,
 - Birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması,
 - Bozuk glikoz toleransı anamnezinin olmaması,
 - Kötü obstetrik sonuç veya makrozomik bebek öyküsünün bulunmaması,
- Yukarıdaki kriterlerin hepsini bulandıran gebelerde, GDM için tarama testleri gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılır.

Gestasyonel diyabet açısından yüksek riskli gebeler:

- Gebenin yaşı >25,
 - Önceki gebelikte GDM veya glikoz intoleransının bulunması ,
 - Birinci derece akrabalarda diyabet anamnezi olması ,
 - Yüksek etnik gruba ait olması,
 - Obez olması (VKİ ≥ 30 kg/m²),
 - Daha önceki doğumlarda makrozomik bebek veya malformasyonlu bebek doğurma öyküsünün varlığı,
 - Polihidramnion ,
 - Polikistik over sendromu (PCOS) öyküsü olması ,
 - Tekrarlayan düşükler veya ölü doğum öyküsünün bulunması,
 - İdrarda glikozüri varlığı,
- Yukarıdaki kriterlere sahip gebeler, ilk muayenede GDM açısından incelenmelidir.

GDM açısından yüksek riskli gebelerde, gebelik saptanır saptanmaz , günün herhangi bir saatinde, açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın, 50 gram glikoz peroral verilerek OGTT yapılır; 1 saat sonraki plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl veya

üzerinde ise GDM'nin kesin tanısı için 100 gram glikoz ile OGTT yapılarak, 0.saat, 1.saat, 2.saat ve 3.saat plazma glikoz düzeylerine bakılmalıdır.

GDM açısından düşük riskli gebelerde ise gebeliğin, 24-28. haftaları arasında günün herhangi bir saatinde, açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gram glikoz peroral verilerek OGTT yapılır; 1 saat sonraki plazma glikoz düzeyleri ölçülür, 140 mg/dl veya üzerinde ise, GDM'nin kesin tanısı için 100 gram glikoz ile OGTT yapılarak, 0.saat, 1.saat, 2.saat ve 3.saat plazma glikoz düzeyleri ölçülmelidir.

50 gram OGTT'de 1. saat plazma glikoz düzeyi için eşik değeri 140 mg/dl alındığında olguların %80'ni, 130 mg/dl alındığında ise %90'nında GDM tanısı konulmasının mümkün olduğu bildirilmektedir. (5,26)

50 gram OGTT sonucu kan şekeri 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan GDM kabul edilmektedir. (49)

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (ACOG)'nin kabul ettiği, Carpentan Coustan kriterlerine göre, 50 gram glikoz ile yapılan OGTT sonucu, 1. saat plazma glikozu ≥ 140 mg/dl saptanan gebelere; 100 gram glikoz ile OGTT yapılması önerilir, plazma glikoz düzeyleri 0. saat 95mg/dl, 1.saat 180 mg/dl, 2.saat 155mg/dl, 3.saat 140 mg/dl eşik değerlerinden en az ikisinin yüksek çıkması ile GDM tanısı konulur. (49,50) (Tablo-7)

ADA kriterlerine göre, 50 gram glikoz ile yapılan OGTT sonucu, 1. saat plazma kan şekeri ≥ 140 mg/dl saptanan gebelere; 3 günlük 150 gram/gün karbonhidrat diyeti uygulandıktan sonra, 100 gram glikoz ile OGTT yapılması önerilir, plazma glikozu düzeyleri 0. saat 95mg/dl, 1.saat 180 mg/dl, 2.saat 155mg/dl ve 3.saat 140 mg/dl eşik değerlerinden en az ikisinin yüksek çıkması ile GDM tanısı konulur. (51)(Tablo-7)

ADA, 100 gram OGTT'de tek değer yüksek bulunduğunda 32. haftada 100 gram OGTT'nin tekrarlanması önerilir. (51)

Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'ne göre, 50 gram glikoz ile yapılan OGTT sonucu, 1. saat plazma glikozu ≥ 140 mg/dl saptanan gebelere; 75 gram glikoz ile OGTT yapılır, plazma glikozu düzeyleri 0. saat 126 mg/dl, 2. saat 140mg/dl eşik değerlerinden en az ikisi yüksek olması ile GDM tanısı konulur.(52,53)(Tablo-7)

Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG)'na göre 50 gram glikoz ile yapılan OGTT sonucu, 1. saat plazma glikozu ≥ 140 mg/dl saptanan gebelere; 100 gram glikoz ile OGTT yapılır, plazma glikozu düzeyleri 0. saat 95mg/dl, 1.saat 180 mg/dl, 2.saat 155mg/dl,

3. saat 140 mg/dl eşik değerlerinden en az ikisinin yüksek çıkması ile GDM tanısı konulur. (54)(Tablo-7)

Kanada Diyabet Birliği'ne(CDA) göre 50 gram glikoz ile yapılan OGTT sonucu, 1. saat plazma glikozu ≥ 185 mg/dl ise hasta GDM kabul edilir. 1. saat plazma kan şekeri 140-185mg/dl arasında ise 75 gram glikoz ile OGTT yapılır; plazma glikoz düzeyleri 0. saat 95mg/dl, 1. saat 190mg/dl, 2. saat 160 mg/dl eşik değerlerinden en az ikisinin yüksek olması ile GDM tanısı konulur. Sonuçlardan sadece birisi yüksekse, gebelikte bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanır.(55)(Tablo-7)

Tablo .7. GDM tanı kriterleri (49-55).

Plazma glikozu (ölçüm zamanı)	ADA 100 gram OGTT (2004)	WHO 75 gram OGTT (1999)	NDDG 100 gram OGTT (1979)	ACOG 100 gram OGTT (2001)	CDA 75 gram OGTT (2003)
Açlık	95mg/dl	126mg/dl	105mg/dl	95mg/dl	≥ 95 mg/dl
1. saat	180mg/dl	-	190mg/dl	180mg/dl	≥ 190 mg/dl
2. saat	155mg/dl	140mg/dl	165mg/dl	155mg/dl	≥ 160 mg/dl
3. saat	140mg/dl	-	145mg/dl	140mg/dl	-

ADA=Amerikan Diyabet Birliği

WHO=Dünya Sağlık Örgütü

NDDG= Ulusal Diyabet Veri Grubu

ACOG=Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği

CDA= Kanada Diyabet Birliği

Günümüzde GDM tanısı için ADA veya WHO kriterleri daha sık kullanılmaktadır.

2.3.4. Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları

Gestasyonel diyabetli gebeler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebeklerde konjenital malformasyonlardan, intrauterine ölüme; annede hipoglisemiden , diyabetik

ketoasidoza kadar değişik spekturumda morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. (56)

İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diyabetik gebelerde yüksek olan maternal ve perinatal mortalite günümüzde malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır. (56)

Maternal ve fetal morbiditeyi arttıran bu sorunlar metabolik, anneye ait ve fetüse ait komplikasyonlar olarak üç grupta toplanabilir.

A-Metabolik Komplikasyonlar

1) Akut metabolik komplikasyonlar

a) Hipoglisemi: Bu komplikasyon genellikle insülinle tedavi edilen diyabetlilerde sık görülen bir problemdir. Özellikle, ilk trimesterde görülen hiperemize bağlı kalori alımındaki azalma

hipoglisemi riskini arttırabilir. (57)

b) Hiperglisemi: Diyabetik ketoasidoz gebelerde daha düşük glikoz düzeylerinde ve gebe olmayanlara göre daha hızlı gelişebilir. Diyabetli bir gebede kan şekeri 200 mg/dl üzerinde olduğunda idrarda ketonüri varsa hasta hastaneye yatırılmalıdır ve kan gazı, plazma glikoz, keton ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir, hızlı ve etkin tedavi uygulanmalıdır. (45,47,48) Ayrıca, diyabetik ketoasidozda fetal kayıp yaklaşık %20 oranında olduğundan fetusun sağlık durumuda yakından izlenmelidir. (47,48,58,59)

2) Kronik komplikasyonlar

a) Retinopati: Diyabetik retinopati 24-64 yaş arasında görülen, diyabete bağlı olarak gelişen körlüğün en önemli nedenidir. (60) Retinopati prevelansı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Diyabetin süresi 5 yıl olduğunda % 20-25, 10. yılda %50-70, 15. yıldan sonra %95' e ulaşır. Mekanizması tam anlaşılmamış olsa da gebelik, diyabetik retinopatiyi ağırlaştıran bir durumdur. (61) Gebelikte kötü glisemik kontrol değerleri, gözü olumsuz etkiler, ancak gebelik sonrası normoglisemik değerlerin sağlanması ile gözde iyileşme görülebilir.

b) Nefropati: Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir. Diyabetik hastaların yaklaşık %20- 40' ında diyabetik nefropati gelişir. Temelde kapiller harabiyetle ortaya çıkan glomeruloskleroz vardır . Diyabetiklerdeki nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli komplikasyondur. (48)

c) Nöropati: Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi diyabetin süresi ile ilişkili olarak nöropati riski artmaktadır. (48)

B-Anneye Ait Komplikasyonlar

- a) Preeklampsisi: Özellikle proteinüri gibi vasküler komplikasyonları olan diyabetik gebelerde görülmektedir ve normotansiflerle karşılaştırıldığında preeklampitik diyabetik kadınlarda perinatal mortalite riski 20 kat artmaktadır. (62)
- b) Polihidroamnios: Diyabette özellikle glisemi kontrolü iyi değilse aşırı miktarda amniotik sıvı oluşur. Amnion sıvısının 2000 ml'nin üzerinde olması, polihidroamnios olarak tanımlanır. Diyabetik gebelerin %10-20'sinde görülür. Diyabetli olmayan gebelerle karşılaştırıldığında, diyabetik gebelerde polihidroamnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür (57,58)
- c) Üriner enfeksiyonlar: Gebelikte düzeyi artan progesteronun etkisiyle, idrar yollarındaki dilatasyona bağlı olarak, idrar retansiyonu gelişir. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diyabetli gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar. (57)
- d) Preterm doğum: Diyabetiklerde preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. (47)

C-Fetusa Ait Komplikasyonlar

GDM tanısı çoğu kez gebeliğin 20.-30. haftaları arasında konulabilmektedir. Ancak, fetusta organogenez gebeliğin 8.-10. haftaları arasında tamamlanır. Gebeliğin 5.-8. haftalar arasındaki kontrolsüz hiperglisemi hem spontan abortusa hem de major fetal malformasyonlara neden olur.

- a) Abortus: Diyabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. (47,48,63)
- b) Konjenital anomaliler: Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel aşikar diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diyabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir. (47,48,64,65)
- c) Makrozomi ve gebelik haftasına göre artmış doğum ağırlığı: Makrozomi, 4000 gram üzerindeki fetusu tanımlar (4500 gr ve üstü kabul eden görüşlerde vardır). Gebelik haftasına göre artmış doğum ağırlığı=large gestational age(LGA) ise, doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persantilin üstünde olmasıdır. (47,66,67) Gestasyonel

diyabeti bulunmayanlarla karşılaştırıldığında makrozomi, GDM'lilerde üç kat daha fazladır ve bu durum diyabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir. GDM'li olgularda makrozominin oluşumu; annedeki kan şekeri yüksekse , plasenta yolu ile fetusa geçerek hiperinsülinemi oluşur, daha sonra aşırı glikozun, yağ olarak birikmesi ile açıklanabilir. (68,69)

d) Fetal gelişme kısıtlılığı: Daha çok pregestasyonel diyabetiklerde görülür. Diyabete bağlı mikro ve makrovasküler komplikasyonu gelişmiş gebelerde uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir. (59)

e) İnuterine mort fetalis: Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar, GDM'lu gebelerde sık olarak rastlanan bir durumdur. (57,62)

f) Doğum yaralanmaları: Omuz distozisi ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmalarına, diyabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Normal gebelerde %0.3 - %0.5 oranında omuz distozisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2-4 kat daha fazladır. (47)

Ayrıca gestasyonel diyabet, doğum sonrası bebekte bazı olumsuz koşulların ortaya çıkışına neden olur.

Yenidoğanın sorunları

a) Respiratuar distress sendromu: Diyabetik anneden doğan bebeklerde 5-6 kat daha sık görülür. (47)

b) Hipoglisemi: Diyabetli annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %25-40 kadarında özellikle, yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. (27,70)

c) Polisitemi: Hematokritin %65' den yüksek olmasıdır. Diyabetik anneden doğan bebeklerin yaklaşık %10-40' ında rastlanır. (27,48)

d) Hiperbilirubinemi: Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %25' inde, normal popülasyonun iki katı daha fazla sıklıkta ortaya çıkar. (47,48)

e) Hipokalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dl olmasıdır. Diyabetik anne'den doğan bebeklerde sık gözlenen bir durumdur. (27,48)

f) Hipertrofik kardiyomyopati: Özellikle diyabet kontrolü yetersiz annelerin makrozomik bebeklerinde görülür. (27,71)

2.3.5. Postpartum Dönem

Postpartum Dönem Annedeki Karbonhidrat Metabolizmasına İlişkin

Değişiklikler

Postpartum dönemde annede gebelikte oluşan , insülin rezistansı ortadan kalkar ve glikoz toleransı çoğu kez normale döner. Ancak, tüm GDM'lu anneler doğumdan sonra tip 2 DM açısından yakından izlenmelidir. Doğumu izleyen ilk altı-sekiz hafta sonra açlık ve tokluk kan şekeri bakılır; normalse 6 ve 12 ay sonra 75 gram glikoz ile 2 saatlik OGTT yapılır, daha sonra 3 yıl ara ile OGTT'i tekrarlanır. (51) Çünkü, GDM daha sonra gelişecek özellikte tip 2 diyabetin güçlü bir habercisidir. Bu risk, gebelikten sonraki 5-26 yıllık takipte %17-63'lere kadar yükselebilir. Doğum sonrası, hastalara kendilerinde tip 2 DM olma risklerinin yüksek olduğu anlatılmalı ve kendilerine bu riskin azaltılması için gerekli önerilerde bulunulmalıdır. Söz konusu risk , gebelik sırasında veya sonrasında aşırı hiperglisemisi olan, obez ve gestasyonel diyabet tanısı gebeliğin 24 haftasından önce konmuş olanlarda daha fazladır. (72,73)

İnsülin ile normoglisemi sağlanan gestasyonel diyabetiklerin yaklaşık %50'sinde ilk 5 yılda, sadece diyet ve egzersizle normoglisemi sağlananların ise, doğumu izleyen ilk 10-15 yıl içinde %60'ında tip 2 DM geliştiği bildirilmektedir. Ayrıca, doğum sonrası diğer bir gebelik, gebelik süresince alınan kiloların verilemeyişi, aksine kilo alma bireylerde diyabet gelişme riskini arttırmaktadır. Bu da muhtemelen insülin rezistansının pankreas beta hücre fonksiyonlarını azaltmada etkin olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle insülin rezistansını azaltıcı düzenli diyet ve egzersiz ile gebelik süresinde alınan kiloların verilmesi ve verilen kiloların korunması önerilir. (72,73)

Postpartum Dönemde Çocuğun Diyabet Açısından İzlemi

Mevcut epidemiyolojik veriler , intrauterine maternal diyabete maruz kalmış bireylerde gençlikte veya çocuklukta obezite, anormal glikoz toleransı olduğunu göstermiştir. Bu birliktelikler sadece tip 1 DM ve tip 2 DM olanlarda değil, GDM olanlarda da rapor edilmiştir. Bu çocuklar için uzun süreli komplikasyonların önlenmesi yönünde yapılmış araştırmalar henüz yoktur. Çocukların bakımında ve takiplerinde boy, kilo ve plazma glikoz düzeylerinin takibi , şişmanlığın önlenmesi bunun için uygun diyet ve fizik aktivite önerilmesi gereklidir. (74-76)

2.3.6. Pregestasyonel Diyabetik Hasta

Tip 1 DM'lu pregestasyonel bir hasta diyabetin olası komplikasyonları açısından hem anne hem de fetus çok yakın izlenmelidir. Bunun için gebelik boyunca normoglisemik değerlerin sağlanmasına çalışılmalıdır. Bu sağlandığında, olası komplikasyonlar açısından diyabeti olmayan gebe bir kadından farksız sonuçlar elde edilebilir.

Pregestasyonel diyabetin annede oluşturması mümkün sorunlar aşağıda sıralanmıştır. (77)

a) Retinopati: Gebelik öncesi annede retinopati mevcutsa, gebelik süresinde hiperglisemik düzeylerdeki kan şekeri retinopatinin ilerlemesine neden olur. Nadiren fotokoagülasyon gerektirecek düzeye ulaşabilir. Gebelik önceki proliferatif veya ilerlemiş preproliferatif retinopatisi olanlarda, retinopatinin daha da ilerleme olasılığı %50 kadardır. Gebelikte özellikle diyabetik gebeliklerde artan büyüme faktörleri ve bunlarla ilgili değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenlerle diyabetik kadınlarda hamileliğin planlandığı hallerde iyi bir oftalmik muayene ve gebelik önceki kan şekerini mümkün olduğu kadar normoglisemik olması gerekir. (77)

b) Nefropati : Gebelikte böbreklerde kan akımı ve glomerüler filtrasyon artışı böbrekte sorunlar yaratabilir veya nefropati gelişimini hızlandırabilir. Eğer renal fonksiyonlar normal ise doğum sonrası normale dönen hafif bir proteinüri dışında böbrek fonksiyonlarında önemli bir değişiklik meydana gelmez. Eğer gebelik öncesi mikroalbuminüri varsa , 1/3 hastada nefrotik sendrom sınırına ulaşan bir proteinüri artışı olur. Gebelik öncesi makroproteinürisi olanların %30'unda termde preeklampsi gelişir. Ayrıca, hastaların çoğunda nefrotik sendrom gelişir, proliferatif retinopati de buna eşlik eder; bebeklerinde ise respiratuar distres sendromu sıklıkla görülür ve bebeğin doğum ağırlığı kreatinin klirensi ile ters orantılıdır. Kreatinin klirensi 80 ml/dk altında veya idrar proteini 2gr/gün olan kadınların %50'sinde postpartum renal fonksiyon kaybı gelişir ve yüksek perinatal mortalite ile birliktelik gösterir. (77)

c) Nöropati: Gebelik boyunca mevcut nöropatide bir değişiklik olması pek beklenmez. Ancak, karpal tünel sendromu gibi sinir sıkışması tarzındaki değişikliklerde artma olabilir. Otonom nöropatide çoğu kez değişiklik görülmezken, gastrik nöropati varlığında, özellikle ilk trimesterde bulantı ve kusmalar da oluyorsa glikoz kontrolü zorlaşır. (77)

d) Vasküler hastalık: Eski araştırmalarda, gebelik sırasında myokard enfarktüsü olduğunda, maternal mortalitenin %30 olarak bildirilmişken son yayınlar %60 gibi daha

yüksek mortalite bildirmektedir. Diyabetin süresinin 20 yıldan fazla olduğu hallerde risk taşıyan kadınlarda gebelik öncesi kardiyak stres testleri ile risk tayinlerinin yapılması uygun olur. (77)

e) Hipogliseminin fark edilememesi: İdeal kan glikoz kontrolünde normal kan glikoz düzeylerine en yakın düzeyler arzu edildiğinden, kontrolsüz ve uzun süreli diyabet nedeni ile hipogliseminin fark edilememesi durumunda ciddi hipoglisemiler oluşabilir. Bu hastalarda hedef kan glikozu için daha esnek değerler seçilirse hipoglisemi fark edilmemesi önemli sorun oluşturmayabilir. Hayvan çalışmalarında uzun süren aşırı hipoglisemilerde fetüs üzerinde olumsuz etkiler gözlenmişse de, insan çalışmalarında kısa süreli hipoglisemilerin olumsuz etkilere neden olduğu gösterilmemiştir. (77)

2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Ortaya Çıkmasında Ferritin , Soluble Transferin Reseptör , Adiponektin , Yüksek Sensitiviteli C-reaktif Protein'in Rollerini

Önceden de belirtildiği gibi GDM'un ortaya çıkmasında değişik faktörler rol oynamaktadır. Bunlar arasında gebenin yaşının 25'in üstünde olması, daha önceki doğumlarında iri bebek (≥ 4100 gram) doğurma , malformasyonlu bebek ve ölü doğum öyküsünün bulunması, birinci. derece akrabalarda diyabetin bulunması yer alır. Son zamanlarda literatürde bu risk faktörlerine ek olarak, ferritin (78-82), çözünür transferin reseptör (sTfR) (83-88), yüksek sensitiviteli c-reaktif protein (hs-CRP) (89-91), ve adiponektinin (92-100) GDM'nin ortaya çıkmasında etkileri olduğunu ileri süren çalışmalara literatürde rastlamak mümkündür. Ancak, bu konuya ilişkin yeterli sayıda veri yoktur. Bu nedenle çalışmamızda, GDM tanısı olan olgularda serum ferritin, hs-CRP, sTfR ve adiponektin düzeyleri ölçüldü. Elde edilen değerler, normal gebelerin sonuçlarıyla kıyaslandı.

a) Ferritin

Ferritin, demir metabolizmasında anahtar rol oynayan major demir depo proteinidir. (101,102) Her bir ferritin molekülü 24 subünitten oluşur. (103) Serum ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını indirekt hesaplanmasını sağlar. Çünkü, kemik iliği demiriyle paralellik gösterir. (104,105) Ayrıca, ferritin bir akut faz proteinidir. Akut ve kronik hastalıklarda düzeyleri artar. Pek çok kronik inflamatuvar hastalıklarda (inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, spondilartropatiler, bağ doku hastalıkları vs.) düzeyi yükselir. (106,107)

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tip 2 diyabetik hastalarda ferritin düzeyinin, sağlıklı bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir. (88)

GDM lu olgularda etiyolojideki rolü tam açık olmamasına rağmen bugün için yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada ferritin düzeylerindeki artışla beraber tip 2 diyabet sıklığında artışın olduğu bildirilmektedir. (81,82)

b) Soluble transferrin reseptör (sTfR)

Transferin reseptörü hücre içi glikoproteinidir. Transferin reseptörünün proteolizi ile soluble transferrin reseptörü(sTfR) oluşur. sTfR 320 kD mol ağırlığındadır. Serum sTfR konsantrasyonu membrandaki reseptör konsantrasyonu ile direkt orantılıdır. Hücrelerin demir alımı transferin reseptörü ile kontrol edilir. İntrasellüler demir depoları azaldığında (ferritin 12 ng/mL altında olduğunda) daha fazla transferin reseptörü sentez edilir. Transferin reseptörü moleküllerinin %80-95'i eritropoetik hücrelerde bulunduğundan sTfR bu hücrelerin demir ihtiyacının göstergesidir. Demir eksikliğinde sTfR konsantrasyonu kanda artar, sTfR fonksiyonel demir durumunu gösterirken, ferritin demir depolarının durumunu yansıtır. Demir durumunun daha hassas göstergesi sTfR indeksidir (=sTfR konsantrasyonu / log ferritin). Ferritin aksine akut faz reaksiyonlarında, akut karaciğer bozukluklarında ve malignitelerden etkilenmemektedir. Böylece kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi ayırıcı tanı açısından yararlıdır. sTfR'nin kronik hastalık anemisinde düzeyi değişmezken , demir eksikliği anemisinde düzeyi artar. Diğer sTfR artış nedenleri; megaloblastik anemi, B12 eksikliği, hemolitik anemi, orak hücreli anemi, herediter sferositoz, talasemi, polisitemi ve myelodisplastik sendromdur. (85)

Yapılan bir çalışmada, sTfR düzeylerinin gebelikteki düzeyleri incelenmiş. Çalışmaya sağlıklı gebe kadınlar ve sağlıklı gebe olmayan kadınlar alınmış. 1. trimestirdaki sağlıklı gebe kadınlarla, gebe olmayan kadınlar arasında sTfR düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür. 2. trimestirdaki sağlıklı gebelerde sTfR düzeylerinin arttığı, 3.trimestirda sTfR düzeylerinin maksimal düzeye ulaştığı saptanmıştır. Gebelikten 12-16 hafta sonra ise, sTfR düzeylerinin , gebe olmayan kadınlarla aynı düzeye gerilediği bildirilmiştir. (86)

Başka bir çalışmada, sağlıklı insanlarda ve tip 2 diyabetiklerde , ferritin ve sTfR arasındaki ilişki incelenmiş. Sağlıklı grupta ferritin ile sTfR arasında negatif korelasyon gözlenirken, tip 2 diyabetiklerde bu resiprokal sTfR düşüşü gözlenmemiştir. Bu bulgular tip 2 diyabetiklerde serum ferritin düzey yüksekliğinin, demir depolarının artmasından

çok inflamatuvar mekanizmalardan kaynakıldığını göstermiştir. (88) Bu sonuçlara göre gestasyonel diyabet gelişiminde inflamasyondan etkilenmeyen sTfR'nin, ferritinden daha sensitif olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

c) Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein (hsCRP)

Akut faz reaktanıdır. hsCRP'nin ilk tanımlanan reaksiyonu pnömokokların kapsüller C-polisakkaridi ile reaksiyonudur. Bu bağlanma kalsiyum(Ca) gerektirdiğinden antijen-antikor reaksiyonu değildir. Konak savunmasının oluşmasında bazı rolleri ve katkıları vardır.

Normalde plazmada 0.006-8mg/L gibi sınırları geniş bir aralıkta değişen miktarlarda bulunmaktadır. Aktif monositler tarafından salgılanan IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinler karaciğerde hsCRP sentezini uyarmaktadır. İnflamatuvar sürecin başlamasıyla ilk 6 saat içinde miktarı artmaya başlar, 48 saat içinde en yüksek değerine ulaşır. İnflamasyon olayının azalmasıyla hızla düşer. Genel olarak hafif enfeksiyonlarda 10-40mg/L, akut ve orta derecede bakteriyel enfeksiyonlarda 40-200mg/L, ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ise 300mg/L'ye kadar artabilir. Normal aralığı geniş bir aralıkta değiştiği için , bazen miktarı 100 kat artsa bile normal sınırlar içinde kalabilir. (108)

Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom , obezite gibi durumlarda hsCRP düzeyi artış gösterir. (109-114) GDM'de tip 2 diyabete benzer olarak pankreas beta hücre defekti ve insülin rezistansı ile karakterizedir. Önceden GDM öyküsü olan kadınlarda , tip 2 diyabet riskinin arttığı bilinmektedir. (115-116). Gestasyonel diyabet ile hsCRP arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada , hastalar dört gruba ayrılmış. 1. grup normal glikoz toleransı(NGT) ve VKİ $\leq 25\text{kg/m}^2$, 2. grup NGT ve fazla kilolu, 3. grup bozulmuş glikoz toleransı , 4. grup ise GDM'den oluşmuştur. Ortalama hsCRP düzeyi normal glikoz toleranslı ve fazla kilolu grupta en yüksek olarak saptanmış, sıralamada 2. yükseklik GDM'li grupta bulunmuştur. (90)

d) Adiponektin

Yağ dokusundan salgılanan, antiaterosklerotik özellikte bulunan bir plazma proteindir. Adiponektin, plazmadan glikoz, trigliserid, serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır. Ayrıca karaciğerde de glikoz sentezini azaltır. Hasarlı damar duvarında birikerek aterogeneze yol açan inflamasyon mediatörlerinin etkilerini

bloke ederek antiaterosklerotik özellik gösterir. Regülasyonu özellikle abdominal yağ dokusunda gerçekleşen adiponektinin plazma düzeyleri obezite ve tip 2 diyabette azalır. Gastrik bypass cerrahisi sonrası kilo kaybında ve tiazolinedion grubu oral antidiyabetik kullanımında adiponektin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.

Düşük adiponektin düzeylerinin insülin direnciyle ilgili negatif korelasyon gösterdiği kanıtlandığı gibi (93) bazal adiponektin düzeylerinin de yüksek olması tip 2 diyabet gelişiminde koruyucu olduğu bildirilmiştir. (93) Yapılan hayvan deneyi çalışmasında gebe farelerde adiponektin düzeylerinin düştüğü belirtilmiştir. Benzer şekilde literatüre bakıldığında pek çok çalışmada GDM'li olgularda adiponektin düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. (95-100)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Vaka Seçimi

Çalışmamız Ocak 2007 - Ocak 2008 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, GDM açısından yüksek risk taşıyan ve yaş ortalaması $30,05 \pm 0,55$ yıl olan 70 kadın hastadan oluştu. GDM açısından yüksek riskli olgular ilk polikliniğe (ortalama 12. gebelik haftası) müracat ettiklerinde, ADA kriterlerine göre, açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gram glikoz ile OGTT yapıldı. 1. saat plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl veya üzerinde saptanan gebelerde GDM'nin kesin tanısı için 3 günlük 150 gram/gün karbonhidrat diyeti uygulandıktan sonra, 100 gram glikoz ile OGTT yapıldı. (1) Test öncesi ve test esnasında sağlanması gereken standart koşullara özenle uyuldu:

- 1) Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmadan, günde en az 150 gram karbonhidrat içeren diyet uygulandı.
- 2) Testten 8-14 saat önce gece açlığını takiben sabah aç karnına laboratuvara geldiler.
- 3) 3 saatlik test süresince hareket kısıtlandı.
- 4) Test öncesi açlık kan şekeri için kan örneği alındı. 100 gram glikoz içeren su, hastalara 5 dakikada içirildikten sonra 1, 2 ve 3 saat sonra plazma glikoz değerleri ölçüldü.

100 gram OGTT ile 0., 1., 2. , 3. saatte bakılan plazma glikoz düzeyleri ADA kriterlerine göre değerlendirildi. ADA'nın 100 gram OGTT için belirlediği cut-off dört değerden en az iki tanesinin yüksek saptanması ile GDM tanısı konuldu. (1) Çalışmada dışlama kriterleri tablo.8' de aşağıda belirtilmiştir. Bu kriterlere göre GDM tanısı konulan toplam 35 hasta çalışmamızın hasta grubunu oluşturdu. Randomize olarak seçilen 35 vaka ise kontrol grubunu oluşturdu.

Tablo.8: Çalışmamızda hasta seçiminde kullanılan dışlama kriterleri.

a- Gebelik öncesinde bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı veya DM tanısı almış olmak ve diğer endokrinolojik hastalığı olan olgular (Cushing, hipertiroidi, metabolik sendrom v.b)
b- Daha önceden GDM tanısı alanlar
c- Akut ya da kronik inflamatuvar hastalığı bulunanlar (Enfeksiyonlar, romatoid artrit, bağ doku hastalıkları, spondilartropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları, bazı karaciğer hastalıkları vs)
d- Malignitesi olanlar
e- Uzun süreli açlık
f- Kronik böbrek yetmezliği
g- Demir, B12, folik asit eksikliğine veya başka bir nedene bağlı anemi saptananlar
h-Ketoasidozu bulunanlar

GDM tanısı alan hastalar ve kontrol grubu vakaları ailede diyabet öyküsü, gestasyonel diyabet için risk faktörleri, sosyoekonomik durumları , eğitim durumları ve meslek durumları açısından sorgulandı. (Tablo 9)

Vücut kitle indeksi(VKİ):

Olguların OGTT yapıldığı dönemdeki kiloları kilogram=(kg) cinsinden ve boyları santimetre=(cm) cinsinden ölçüldü. $VKİ=Ağırlık(kg)/boy^2(m)^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. WHO'nun 1998'de belirlediği VKİ sınıflamasına göre hastalar değerlendirildi. (117)

Çalışmaya alınan hastalarımız ;

- $VKİ < 18.5$ kg/m² olan hastalar zayıf,
- $VKİ$ 18.5-24.9 kg/m² arası olan hastalar normal kilolu,
- $VKİ$ 25-29.9 kg/m² arası olan hastalar aşırı kilolu,
- $VKİ \geq 30$ kg/m² olan hastalar obez olarak değerlendirildi.

Subkutan yağ doku ölçümleri:

Olguların subkutan yağ doku dağılımlarını ölçmek için, Harpenden's Skin Caliper yöntemi kullanıldı.(118) Subkutan yağ dokusu daha önce tanımlandığı gibi vücudun triceps , subskapular ve suprailiak bölgesinden alınan ölçümler santimetre(=cm) cinsinden ölçüldü ve kaydedildi. (119)

Yenidoğan kilo ölçümü:

Gebeler doğum yaptıktan sonra , yenidoğan bebeklerin doğum kiloları tartılarak gram(=gr) cinsinden kaydedildi.

Laboratuvar:

Ferritin, s-TfR, hs-CRP, adiponektin, demir, demir bağlama kapasitesi çalışmak üzere hastalardan sabah aç karnına venöz kan örnekleri biyokimya tüplerine alındı. Örnekler 4000 devirde +4°C'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinden aynı gün içerisinde demir ve demir bağlama kapasitesi analizleri çalışıldı. Diğer analizler için serum örnekleri -20 °C'de saklanarak toplu olarak çalışıldı. Hemoglobin, hematokrit çalışılmak için ise hastalardan sabah aç karnına venöz kan örnekleri K3EDTA tüplerine alındı ve 2 saat içerisinde çalışıldı.

Serum adiponektin analizi

Serum adiponektin düzeyleri, enzim immünoassay yöntemi ile ticari kit (Human Adiponectin Elisa Kit, LINCO Research , Missouri, Mo, USA) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kitin inter-assay korelasyon katsayısı 17,73 ng/ml konsantrasyonda % 8,4; 29.13 ng/ml konsantrasyonda % 2,4; 39.10 ng/ml konsantrasyonda % 6,2 olarak saptanmıştır. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı % 7,4 olarak saptanmıştır. Kitin sensitivitesi 0,78 ng/ml olarak belirtilmiştir.

Serum s-TfR analizi

Serum s-TfR analizi ticari kit ile (Tina–quant Soluble Transferin Receptor kiti, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analizörde (Roche/Hitachi Cobas Integra 400, Indianapolis, IN, USA) immünotürbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. Kitin sensitivitesi 0,50 mg/L, referans değerleri; erkek: 2,2-8,0 mg/L, kadın: 1,9-4,4 mg/L' dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 1,93 mg/L konsantrasyonda %2,1; 3,38

mg/L konsantrasyonda % 1,3 olarak saptanmıştır. Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri; 1,37 mg/L konsantrasyonda %3,8; 12,1 mg/L konsantrasyonda % 1,4 olarak saptanmıştır.

Serum ferritin analizi

Serum ferritin konsantrasyonu ticari kit ile (IMMULITE 2000 Ferritin, Siemens Medical Solutions Diagnostics Limited Gwynedd, United Kingdom) analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) kemiluminesan immunometrik yöntemle çalışıldı. Testin referans değerleri; erkek: 28-365 ng/mL; kadın: 5-148 ng/mL' dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 13 ng/mL konsantrasyonda %3,4; 158 ng/mL konsantrasyonda %3; 323 ng/mL konsantrasyonda %3,4; 531 ng/mL konsantrasyonda %4; 1081 ng/mL konsantrasyonda % 5,3 olarak saptanmıştır. Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri; 13 ng/mL konsantrasyonda %5,9; 158 ng/mL konsantrasyonda % 4; 323 ng/mL konsantrasyonda % 5,6; 531 ng/mL konsantrasyonda % 5,3; 1081 ng/mL konsantrasyonda % 7,2 olarak saptanmıştır. Kitin sensitivitesi 0,4 ng/mL dir.

Serum hs-CRP analizi

Serum hs-CRP konsantrasyonu ticari kit ile (IMMULITE 2000 High Sensitivity CRP, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) analizörde (DPC IMMULITE 2000 Los Angeles, CA, USA) cihazında kemiluminesan immunometrik yöntemle çalışıldı. Testin referans değerleri <3 mg/L' dir. Kitin intra-assay korelasyon katsayısı değerleri; 0,23 mg/L konsantrasyonda %8,7; 0,85 mg/L konsantrasyonda %4,7; 3,2 mg/L konsantrasyonda %2,8; 12,3 mg/L konsantrasyonda %2,8; 21,8 mg/L konsantrasyonda %3,4; 93,7 mg/L konsantrasyonda %5,1 olarak saptanmıştır. Kitin inter-assay korelasyon katsayısı değerleri; 0,23 mg/L konsantrasyonda %8,7; 0,85 mg/L konsantrasyonda %7,1; 3,2 mg/L konsantrasyonda %3,1; 12,3 mg/L konsantrasyonda %3,3; 21,8 mg/L konsantrasyonda %3,8; 93,7 mg/L konsantrasyonda %5,2 olarak saptanmıştır. Kitin sensitivitesi 0,1 mg/L dir.

Serum demir, serum total demir bağlama analizi

Serum demir konsantrasyonu (Beckman Coulter Ireland Inc., Galway, Ireland) ve serum total demir bağlama konsantrasyonu orijinal reaktiflerle (Sentinel diagnostics, Milano, Italy) analizörde (Beckman UniCel DxC 800 Synchron Clinical systems Fullerton, CA, USA) enzimatik yöntemle çalışılmıştır. Demir referans değerleri 112-346 ug/dL, demir bağlama kapasitesi referans değerleri 45-182 ug/dL'dir.

Hemoglobin ve hemotokrit analizi

Hastadan aç karnına alınan venöz kan örnekleri, K3EDTA tüplerine alınarak 2 saat içinde Gens (Berckman Coulter, Chaska, USA) otoanalizör cihazı ile çalışıldı.

Ölçülen eritrosit parametreleri: Hemoglobin , Hemotokrit(%)

3.1. İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizlerin hesaplanmasında, Statistical Package for the Social Sciences Version 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanıldı. Gestasyonel diyabetik ve nondiyabetik gebelerin arasındaki parametrelerin, istatiksel analizi için "paired samples t test " kullanıldı. Tüm veriler \pm SEM olarak ifade edildi, p değerinin $< 0,05$ olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi

4.BULGULAR

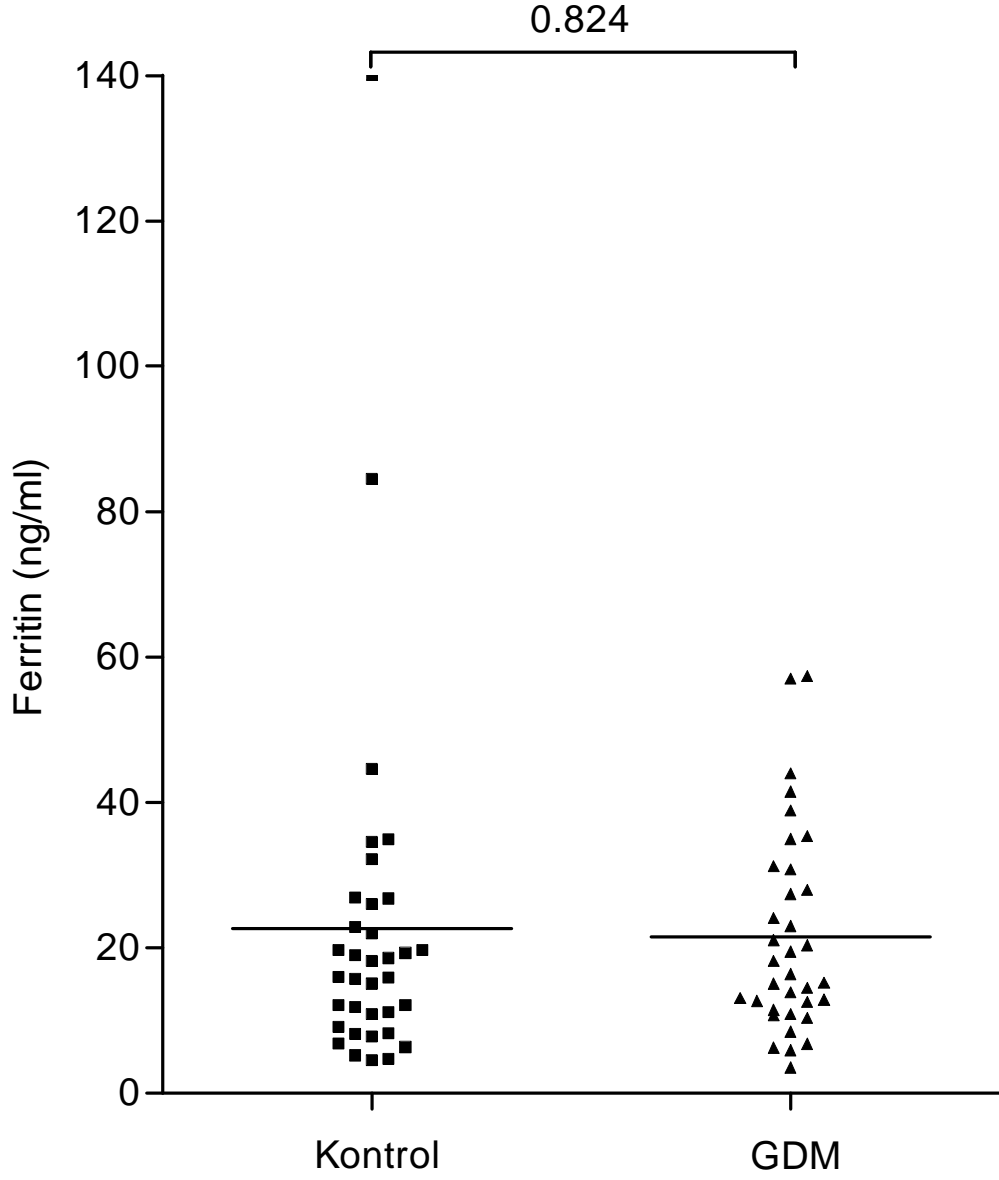
Tablo. 9. GDM'li olguların ve kontrol grubuna ait demografik özellikleri.

	GDM grubu (n=35) (Mean \pm SEM)	Kontrol grubu (n=35) (Mean \pm SEM)	P
Yaş (yıl)	31.26 \pm 0.78	28.86 \pm 0.75	0.03
Ailede diyabet anamnezi	% 40	% 11.4	0.006
Sosyo-ekonomik düzey Düşük –orta Yüksek	%60.5 %33.3	%39.5 %66.7	0.027
Eğitim durumu İlköğretim ve altı Lise ve üstü	%67 %38.1	%32.1 %61.9	0.015
Çalışma durumu Ev hanımı Çalışıyor	% 60 % 40	% 28.6 % 71.4	0.008
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27.04 \pm 0.82	22.96 \pm 0.51	0.001
Subkütan Yağ Dokusu (cm)			
Triceps	3.08 \pm 0.14	2.41 \pm 0.12	0.001
Subskapüler	3.00 \pm 0.15	2.24 \pm 0.13	0.001
Suprailiak	2.93 \pm 0.14	2.39 \pm 0.11	0.005
Yenidoğan bebek ağırlığı	3677.58 \pm 87.35	3052.91 \pm 117.87	0.001

Tablo.10 .GDM'li olguların ve kontrol grubuna ilişkin hemoglobin, hematokrit, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, serum hs-CRP, serum ferritin ve serum sTfR, serum adiponektin düzeyleri .

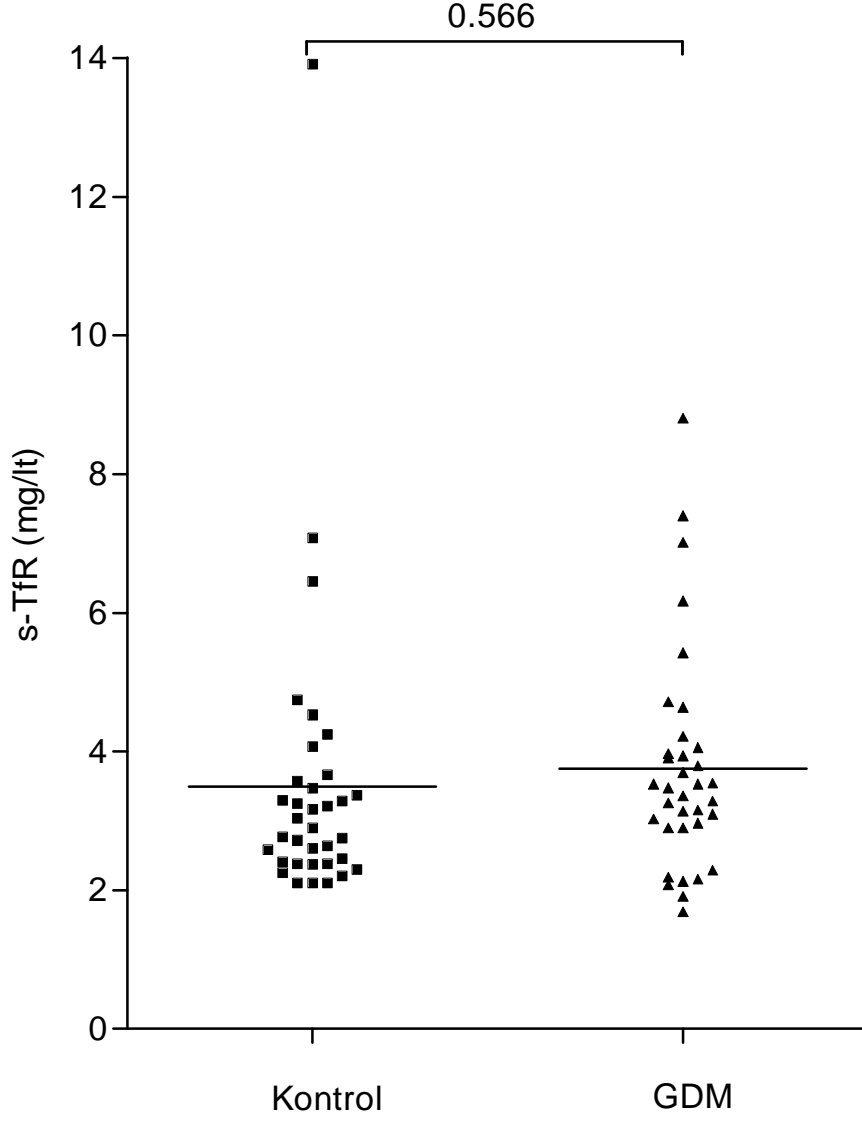
	GDM grubu (n=35) (Mean ± SEM)	Kontrol grubu (n=35) (Mean ± SEM)	P
Hemoglobin (g/dL) düzeyi	11.52 ± 0.22	11.73 ± 0.22	0.495
Hematokrit (%) düzeyi	33.52 ± 1.07	34.46 ± 0.73	0.471
Serum demir (ug/dl) düzeyi	81.62 ± 11.59	97.96 ± 9.67	0.281
Serum demir bağlama kapasitesi (ug/dl) düzeyi	352.66±21.72	315.37±16.18	0.169
Serum ferritin (ng/ml) düzeyi	21.55 ± 2.35	22.63 ± 4.26	0.824
Serum sTfR (mg/lt) düzeyi	3.76 ± 0.26	3.5 ± 0.36	0.566
Serum hs-CRP (ng/lt) düzeyi	7.14 ± 1.21	5.9 ± 1.25	0.479
Serum adiponektin (ng/ml) düzeyi	13.97 ± 0.98	15.86 ± 1.07	0.196

Şekil-1: GDM'li hastalar ve kontrol grubuna ait serum ferritin düzeyi değerleri.
GDM=Gestasyonel diabetes mellitus



Her iki grubun değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.824$).

Şekil-2: GDM'li hastalar ve kontrol grubuna ait serum s-TfR düzeyi değerleri.
GDM=Gestasyonel diabetes mellitus



Her iki grubun değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.566)

5.TARTIŞMA

Gestasyonel diyabet, günümüzde sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Hastalığın oluşumunda; obezite, sedanter ve kentsel yaşam, gebelik yaşı gibi faktörlerin yanı sıra , ailede diyabet öyküsünün bulunması ve kötü obstetrik öykü(malformasyonlu bebek doğurma, makrozomik bebek doğurma ve polihidramnion v.b.) yer almaktadır. Etiyolojide; son zamanlarda bu faktörlere ilaveten GDM'nin gelişiminde serum ferritin, sTfR, hsCRP, adiponektin gibi markırların rollerinin olabileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda, GDM tanısı alan olguların yaş ortalaması ($31,26 \pm 0,78$ yıl), randomize olarak seçilen kontrol grubunun yaş ortalamasına ($28,86 \pm 0,75$ yıl) göre, istatistiksel yönden anlamlı olarak yüksek ($p<0.03$) bulunmuştur. Wong MS ve arkadaşlarının (25) , Thomas R Moore ve arkadaşlarının (47), Cunningham FG ve arkadaşlarının (48) yaptıkları çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak yaş ilerledikçe, GDM sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda saptanan bu bulgu, GDM'li olgularda yaş ortalamasının yüksek olma nedenini açıklamaktadır. Ayrıca literatürde bildirildiği gibi, GDM'li olguların, ailelerinde diyabet öyküsü varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ($p<0.006$) bulunmuştur. (15)

Hastalarımızın vücut kitle indekslerine bakıldığında, GDM grubunda istatistiksel yönden anlamlı yükseklik ($p<0.001$) ve buna paralel olarak subkutan yağ doku dağılımlarının (triceps $p<0.001$, subskapuler $p<0.001$ ve suprailiak $p<0.005$) da bu grupta istatistiksel yönden anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Subkutan yağ dokusunun , vücut kitle indeksiyle pozitif korelasyon göstermekte olduğu ve vücut kitle indeksi artışının, GDM sıklığında artışa neden olduğu Metzger BE ve arkadaşlarının (26) , Thomas R Moore ve arkadaşlarının (47), Cunningham FG ve arkadaşlarının (48) yapmış oldukları çalışmalarda kanıtlanmıştır. Çalışmadaki sonuçlarımız, bu literatürlerle desteklenmektedir.

Hastaların sosyoekonomik durumu ve eğitim durumu değerlendirildiğinde; hastalarımızdan GDM tanısı alanların, kontrol grubuna göre, istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük sosyoekonomik ($p<0.032$) statüde oldukları ve yine istatistiksel yönden anlamlı olarak düşük eğitim düzeyine ($p<0.024$) sahip oldukları saptandı. Literatüre bakıldığında, daha önce GDM'li olgularda, sosyoekonomik ve eğitim durumunu değerlendiren yeterli çalışmalar yoktur. Ancak, diabetes mellituslu olgularda Hiltunen LA ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sosyoekonomik düzeyi düşük olan bayanlarda tip 2 DM sıklığının arttığı gösterilmiştir. (120) Rabi DM ve arkadaşlarının yaptıkları benzer çalışmada ise , düşük gelir seviyesine sahip bireylerde de diabetes mellitus sıklığının arttığını bildirmektedir. (121) GDM sıklığının, meslek sahibi olmayan (ev hanımı) gebelerde, meslek sahibi olanlardan istatistiksel yönden anlamlı düzeyde ($p<0.008$) fazla olduğu bulunmuştur. Bu durumu, meslek sahibi olmayan grupta yer alan hastaların, düşük sosyoekonomik düzeye ve daha çok sedanter yaşama sahip olmalarına bağlamak mümkündür.

Çalışmamızda, GDM'li olgularda ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yenidoğan bebek ağırlığı GDM'li olgularda istatistiksel düzeyde anlamlı($p<0.001$) olarak yüksek bulunmuştur. Wong MS ve arkadaşlarının (26) , Thomas R. Moore ve arkadaşlarının (47), Cunningham FG ve arkadaşlarının (48) yaptıkları çalışmalarda da, GDM'li olgularda yenidoğan bebek ağırlığı, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

WHO'nun 2001'de belirlediği gebelikte anemi tanımına göre hastalar değerlendirilmiştir. (122) Gebelikte anemi, hemoglobin(Hb) değerinin <11 gr/dl ve serum ferritin değerinin 12ng/ml'nin altında olması demir eksikliği anemisi olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda, GDM'li olguların ortalama hemoglobin ve ortalama hematokrit değerleri, kontrol grubuna göre düşük saptanmış olup, her iki grup arasında hemoglobin düzeyleri($p<0.495$) ve hematokrit düzeyleri ($p<0.471$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca GDM'li grupta serum demir düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu, ancak istatistiksel yönden anlamlı bulunmadı($p<0.281$). Serum demir bağlama kapasitesi GDM'li grupta, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve her iki grup arasında demir bağlama kapasitesi düzeyleri ($p<0.169$) arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulunmamıştır. Chen XL. ve arkadaşlarının, yapmış oldukları 1456 sağlıklı gebe kadından oluşan prospektif bir çalışmada, gebelerde yüksek Hb düzeyi (≥ 13 gr/dl) ile GDM gelişme riski arasında bir

ilişki gösterilememiştir. (82) Buna karşılık, Lao TT. ve arkadaşlarının gebeliğin 28-30. gebelik haftalarında olan 762 sağlıklı gebe üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada, gebe kadınların Hb değerlerinin 10gr/dl'nin üzerinde ve ortalama eritrosit hacminin(Mean corpuscular volum=MCV) 80fL'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Bu gebelere, GDM tespiti için WHO kriterlerine göre 75 gr OGTT uygulanmış ve gebelerde Hb değerinin 13gr/dl'nin üzerinde olmasının artmış artmış GDM riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (79) Lao TT. ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise demir eksikliği anemisi olan 242 gebe kadın ve demir eksikliği anemisi olmayan 484 gebe kadın, GDM gelişimi açısından izlenmiş ve demir eksikliği olan gebe kadınlarda, GDM gelişme sıklığının azalmış olduğu saptanmıştır. (123) Tarım E ve arkadaşları da yapmış oldukları benzer çalışmada, 253 sağlıklı gebeyi GDM gelişimi açısından izlemiştir, serum hemoglobin düzeyinin $\geq 12,2$ gr/dl ve ferritin düzeyinin $\geq 19,7$ $\mu\text{g/l}$ olmasıyla GDM riskinin arttığını bildirmiştir. (124)

Demir eksikliği anemisi durumunda, ferritin düzeyinde düşüş olduğu bilinmektedir. (125) Lao TT ve arkadaşları çalışmalarında, serum ferritin düzeyleri ile gebelik öncesi VKİ'si arasında ilişki olmadığını ileri sürmüştür. Ancak, gebeliğin 28-30. haftaları arasında ölçülen serum ferritin düzeylerinin GDM'li grupta , GDM'li olmayan gruba göre artmış olduğunu bildirmişlerdir. (80,81) Chen X ve arkadaşlarının yaptıkları 1456 sağlıklı gebe kadından oluşan prospektif bir çalışmada ise, yüksek serum ferritin düzeyleri ile VKİ ve subkutan yağ doku dağılımları arasında önemli bir pozitif ilişkinin olduğu ortaya konulmuştur. Obez gebelerde ferritin düzeylerinin yüksek olmasıyla, GDM riskinin 3.5 kat artmış olduğu saptanmış , ancak bu bulgu obez olmayan gebelerde izlenmemiştir. Sonuç olarak artmış GDM riski olanlarda ferritin düzeylerinin artışı obeziteyle ilişkilendirilmiştir. (82) Bizim çalışmamızda, VKİ ortalaması , GDM'li olanlarda yüksek bulunmuştur. GDM'li grupta VKİ artmış olarak bulunmasına rağmen , GDM'li grupta ferritin düzeyleri , kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Her iki grup arasında, serum ferritin düzeyleri($p<0.824$) açısından istatistiksel yönden anlamlı farklılık görülmemiştir.

Ferritin akut inflamatuvar bir mediatördür, gerçek demir depolarını yansıtmayabilir. (106) sTfR ise ferritin aksine akut faz reaksiyonlarında, akut karaciğer bozukluklarından ve malignitelerden etkilenmemektedir. sTfR'nin kronik hastalık anemisinde düzeyi değişmezken, demir eksikliği anemisinde düzeyi artar. Çalışmamızdaki hastalarda anemi olmadığından sTfR düzeyi etkilenmemiştir. Bu

nedenle ferritinden daha sensitif olduğu düşünülmektedir. (85) Heranandez C ve arkadaşları çalışmalarında(88), sağlıklı insanlarda ve tip 2 diyabetiklerde, ferritin ve sTfR arasındaki ilişkiyi incelenmiş. Sağlıklı grupta ferritin ile sTfR arasında negatif korelasyon saptanırken, tip 2 diyabetiklerde ise resiprokal sTfR düşüşü görülmemiştir. Bu bulgular tip 2 diyabetiklerde serum ferritin düzey yüksekliğinin, demir depolarının artmasından çok inflamatuvar mekanizmalardan kaynakdığını göstermiştir. (88) Bu sonuçlara göre, gestasyonel diyabet gelişiminde inflamasyondan etkilenmeyen sTfR'nin, ferritinden daha sensitif olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Çalışmamızda soluble transferin düzeylerine bakıldığında, GDM'li grupta , kontrol grubuna göre sTfR düzeyleri yüksek bulunmuştur. Gestasyonel diyabetik olgular ile kontrol grubu arasında sTfR düzeyleri ($p < 0.566$) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akesson ve arkadaşları, 100 gebe kadında yapmış oldukları bir çalışmada, demir eksikliği olan gebelerde serum sTfR düzeylerinde artış olduğu ve bu hastalığın tanısında sTfR'nin sensitif bir markır olabileceği belirtilmektedir. (126) Jong WC ve arkadaşları yaptıkları bir başka çalışmada, sTfR düzeylerinin gebelikteki düzeylerini incelemiştir. Çalışmaya sağlıklı gebeler, postpartum dönemdeki kadınlar ve gebe olmayan kadınlar olmak üzere toplam 355 kişi alınmıştır. 1. trimestirdaki sağlıklı gebe kadınlarla, gebe olmayan kadınlar arasında sTfR düzeylerinde fark olmadığı görülmüştür. 2. trimestirdaki sağlıklı gebelerde sTfR düzeylerinin artmaya başladığı ve 3.trimestirda sTfR düzeylerinin maksimal düzeye ulaştığı saptanmıştır. Gebelikten 12-16 hafta sonra ise, sTfR düzeylerinin , gebe olmayan kadınlarla aynı düzeye gerilediği bildirilmiştir. (86) Gebeler üzerinde yapılan bu çalışmalar ışığında, hastalarımızda demir eksikliği olmaması nedeniyle sTfR düzeyinde değişim olmamıştır ve GDM üzerinde etkisinin olmadığını söylemek mümkündür. GDM'li grupta sTfR düzeyinde artış olmasına rağmen, istatistiksel yönden anlamlı bir sonucun olmaması adiponektin düzeylerinin, erken gebelik haftasında bakılmasına ve vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir. Literatürde, sTfR düzeylerinin ölçüm metodları ve yaş grubuna göre değişim gösterdiğinden bahsedilmektedir. (127) Bu konuda, bugünkü bilgilerimizin yetersiz olması nedeniyle bu alanda daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

Chen X ve arkadaşlarının(82) üzerinde, Jiang R ve arkadaşlarının(128), Mainous AG ve arkadaşlarının(129) yaptıkları çalışmalarda yüksek serum hsCRP ve yüksek serum ferritin düzeylerinin, GDM'nin gelişimi için önemli olabileceği bildirilmektedir. Ancak, bu

çalışmalarda serum ferritin ve serum hsCRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Pickup JC ve arkadaşlarının (109-110), Festa ve arkadaşlarının (111), Yudkin JS (112) ve arkadaşlarının, Ross R ve arkadaşlarının (113), Lagrand WK ve arkadaşlarının (114) yaptıkları çalışmalardaki sonuçlara göre; tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom , obezite gibi durumlarda önemli bir inflamatuvar belirteç olan serum hsCRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Kriketos AD ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise, inflamasyon obeziteyle ilişkili bulunmuş, nk adipoz dokudaki adipositlerden proinflamatuvar sitokinlerin sekrete edildiği gösterilmiştir. (130) Gebeliğin kendisinin de bir inflamasyon durumudur ; genellikle hsCRP düzeyinde gebeliğin ilk 4 haftasında yükselme görülür. (131) Retkaran R ve arkadaşlarının(90), Kriketos AD ve arkadaşlarının (130) alışmalarında; adipoz dokunun, kronik inflamasyonun önemli bir belirleyicisi olduğu , gebe olan ve gebe olmayan kişilerde hsCRP ile vücut yağ kitlesi arasında güçlü bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Pickup JC ve arkadaşlarının (110) , Festa A ve arkadaşlarının (111) yaptıkları çalışmalarda ise inflamasyonun, insülin rezistansı ile ilişkili olduğu ve tip 2 DM gelişiminde önemli bir rolü olduğu gösterilmektedir.

Önceden GDM yks olan kadınlarda , tip 2 diyabet riskinin arttığı da bilinmektedir. (116) GDM , tip 2 diyabete benzer olarak beta hücre defekti ve insülin rezistansıyla karakterizedir. (115) Literatürde, GDM riskiyle ilişkili olan yüksek hsCRP düzeylerinin, VKİ'nin artmasıyla ortaya çıktığını gösteren pek çok çalışmaya rastlamak mümkündür. (89,90) Buna karşın Qui ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, artmış GDM riskiyle ilişkili yüksek hsCRP düzeylerinin, maternal yağ dokusundan bağımsız olduğunu ileri srmştir. (91) alışmamızda, GDM'li grupta hsCRP düzeyleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak her iki grupta serum hsCRP düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p < 0.479$). Retkaran ve arkadaşlarının 180 sağlıklı gebeden oluşan bir grupta yaptıkları bir çalışma, bizi destekleyen nitelikte olup, GDM ile serum hsCRP düzeyleri arasında istatikselsel yönden anlamlı bir farkın görülmediği bildirilmiştir. Ancak yüksek serum hsCRP düzeyinin, gebelik ncesi VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (90) Qui C ve arkadaşlarının 851 gebe kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, yüksek hsCRP düzeyleri ile GDM riski arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.(91) Bu alışma, gebelik ncesi VKİ'ne göre olgular ($< 20 \text{ kg/m}^2$, $20-24 \text{ kg/m}^2$, $25-29.9 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) olmak üzere 4 gruba

ayrılmıştır. Ayrıca hastalarda ailede diyabet öyküsü ile birlikte, gebelik yaşı, ırk, eğitim durumu, sigara içimi sorgulanmıştır. VKİ <25kg/m² ve , hsCRP ≥5,3 mg/L olan kadınlarda hsCRP düzeyi hsCRP<5,3 mg/L olanlara oranla GDM'nin gelişme riskinin 3.7 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada sistemik inflamasyonun GDM oluşumu için önemli bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür.

Düşük adiponektin düzeylerinin, insülin direnciyle negatif korelasyon gösterdiği gibi (92), bazal adiponektin düzeylerinin de yüksek olmasının tip 2 diyabet gelişiminde koruyucu rolünün olduğu bildirilmiştir. (93) Combs TP ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan deneyi çalışmasında gebe farelerde adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. (94) Literatürde bir çok çalışmada, GDM'li olgularda adiponektin düzeyinin azaldığı gösterilmiştir. (95,96,99) Ranheim T ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya GDM'li 22 kadın ve sağlıklı 29 gebe kadın alınmıştır ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² ve VKİ=25 kg/m² olmak üzere 2 gruba ayrılmışlardır. Adiponektin, leptin ve insülinin plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. Sezeryan doğum sırasında, hastalardan alınan subkutanöz yağ dokusunda, real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ile adiponektin/glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) üretimi tespit edilmiştir. GDM'li ve VKİ<25 kg/m² olan gebelerde, plazma adiponektin düzeyi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p=0.04). Ortalama plazma leptin düzeylerinde ise her iki grup arasında farkın olmadığı bildirilmiştir. İnsülin, c-peptid konsantrasyonu, VKİ'nden bağımsız olarak GDM'li grupta kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Çalışmadaki tüm kadınlarda, plazma adiponektin düzeyi gebelik öncesi ve gebeliğin 3. trimestrında VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir. Gebe kadınların abdominal subkutanöz yağ dokusunda adiponektin mRNA(messenger RiboNükleik Asit) düzeyleri, GDM'li grupta, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır(p=0.05). Sonuçta düşük plazma adiponektin düzeylerinin, GDM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve GDM'li grupta abdominal subkutanöz yağ dokusunda alınan adiponektin mRNA düzeyleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. (95) Retkaran R ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise GDM'de pankreas beta hücre disfonksiyonu ve serum adiponektin düzeyleri incelenmiştir. Çalışmaya toplam 180 gebe kadın alınmış, gebeliğin geç döneminde serum adiponektin düzeylerine bakılmış, OGTT yapılmış ve 1. faz insülin

sekresyonu Stumvoll(132) yöntemi kullanılarak insülin sensitivite indeksi (ISSI) ölçülmüştür. Olgular OGTT sonuçlarına göre (1. grup NGT'ı olan 93, BGT'ı olan 39 , GDM'si olan 48 gebe kadından oluşmuştur) 3 gruba ayrılmıştır. ISSI değerleri en yüksek olarak NGT'ı olan grupta bulunmuştur, bunu BGT'ı olan ve GDM'li olan gruplar izlemiştir. ISSI değerlerinin, serum adiponektin değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, buna karşın GDM ve BGT ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. (99) Williams ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise toplam 968 gebe kadın çalışmaya alınmış, bu gebelere GDM taraması için 50 gr glikoz ile OGTT yapılmış ve sonuçta, 1. saat APG 140 mg/dl'nin üzerinde olanlara GDM'nin kesin tanısı için ADA kriterlerine göre, 100 gr glikoz ile OGTT yapılmıştır. 41 gebe GDM tanısı almış, randomize olarak seçilen 70 GDM'li olmayan kadın ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Bu gebelerde erken gebelik haftasında(ortalama 13. hafta) serum adiponektin düzeylerine bakılmıştır. GDM'li grupta, kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinde önemli bir düşüşün olduğu gösterilmiştir. (96) Çalışmamızda GDM'li olgularda serum adiponektin düzeylerinin, kontrol grubuna kıyasla düşük olduğu görülmüş olup, her iki grup arasında istatistiksel yönden anlamlı ($p < 0.196$) farklılık saptanmamıştır. GDM'li grupta serum adiponektin düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde olması literatürlerle uyumlu bir sonuçtur, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememesinin nedeni , vaka sayımızın azlığına bağlı olabilir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda GDM tanısı alan olguların yaş ortalaması, kontrol grubuna kıyasla yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.03$) bulunmuştur. Ayrıca GDM'li olguların ailede diyabet öyküsü varlığı, kontrol grubuna göre daha sıklıkla, istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.006$). Hastalarımızın VKİ'si, GDM grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksekti ve istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.001$) bulundu, buna paralel olarak subkutan yağ doku dağılımlarının da, (triceps $p<0.001$, subskapuler $p<0.001$ ve suprailak $p<0.005$) GDM'li grupta, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Bu sonuç istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur. GDM'li olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yenidoğan bebek ağırlığı, GDM'li olgularda yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). GDM tanısı alan hastaların, kontrol grubuna göre, düşük sosyoekonomik statüde oldukları ve düşük eğitim düzeyine sahip oldukları görüldü, bu sonuçlar istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.027$ ve $p<0.015$) bulundu. Çalışmamızda, GDM'li olgularda hemoglobin ve hematokrit değerleri, kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuş olup, bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. ($p<0.495$ ve $p<0.471$). GDM'li grupta kontrol grubuna kıyasla serum demir düzeyleri düşük bulunmuş, demir bağlama kapasiteleri ise GDM'li grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p<0.281$ ve $p<0.169$). GDM olan grupta, kontrol grubuna göre serum ferritin ($p<0.824$) düzeyleri ve serum adiponektin ($p<0.196$) düzeyleri düşük bulunmuş olup, bu düşüklük istatistiksel yönden anlamlı farklılık göstermedi. GDM olan grupta, kontrol grubuna kıyasla serum soluble transferin reseptör ($p<0.566$) ve hsCRP ($p<0.479$) düzeyleri daha yüksek bulundu, bu değerlerde de istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu markırların, GDM gelişimindeki rollerine ilişkin daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

GEBE KADINLARDA ARTMIŞ GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS RİSKİ VE SERUM FERRİTİN, h-CRP, SOLUBLE TRANSFERİN RESEPTÖR, ADİPONEKTİN İLİŞKİSİ

7.ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan herhangi bir derecedeki glikoz ve karbonhidrat intoleransıdır. GDM sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir ve prevalansı %1-14 arasında değişmektedir.

Gebelikte insülin direncinin hücresel mekanizması multifaktöriyeldir. GDM'de insülin direncine karşı pankreas beta hücresinin adaptasyonu bozulur. Gebeliğin kendisi insülin direncinin oluşması için önemli bir faktördür. GDM için bilinen klasik risk faktörlerine ilaveten, son zamanlarda ferritin, çözünür transferrin reseptör(sTfR), yüksek sensitiviteli c-reaktif protein(hs-CRP) ve adiponektinin de etkileri olduğunu ileri süren çalışmalara literatürde rastlamak mümkündür.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve GDM açısından yüksek risk taşıyan, 70 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 30,05±0,55 yıldı. Hastalara, GDM taraması için Amerikan Diyabet Birliği (ADA) kriterlerine göre 50 gram glikoz ile oral glikoz tolerans testi(OGTT) yapıldı, 1. saatte kan şekeri 140mg/dl'nin üzerinde çıkan hastalara, GDM'nin kesin tanısı için 100 gram glikoz ile OGTT uygulandı, 35 hastada GDM tanısı konuldu. GDM olmayan 35 vaka ise kontrol grubunu oluşturdu. GDM tanısı alan olguların yaş ortalaması, kontrol grubuna

kıyasla yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.03$) bulunmuştur. Ayrıca GDM'li olguların ailede diyabet öyküsü varlığı, kontrol grubuna göre daha sıklıkla, istatistiksel yönden anlamlıydı ($p<0.006$). Hastalarımızın VKI'si, GDM grubunda, kontrol grubuna kıyasla yüksekti ve istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.001$) bulundu, buna paralel olarak subkutan yağ doku dağılımlarının da, (triceps $p<0.001$, subskapuler $p<0.001$ ve suprailiyak $p<0.005$) GDM'li grupta, kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü, bu sonuçta istatistiksel yönden anlamlıydı. GDM'li olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yenidoğan bebek ağırlığı, GDM'li olgularda yüksek bulunmuştur ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). GDM tanısı alan hastaların, kontrol grubuna göre, düşük sosyoekonomik statüde oldukları ve düşük eğitim düzeyine sahip oldukları saptandı, bu sonuçlar istatistiksel yönden anlamlı ($p<0.027$ ve $p<0.015$) bulundu. Çalışmamızda, GDM'li olgularda hemoglobin ve hematokrit değerleri, kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuş olup, bu sonuçlar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. ($p<0.495$ ve $p<0.471$). GDM'li grupta kontrol grubuna kıyasla serum demir düzeyleri düşük, demir bağlama kapasiteleri ise GDM'li grupta, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, bu sonuçlar arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p<0.281$ ve $p<0.169$).). GDM olan grupta, kontrol grubuna göre serum ferritin ($p<0.824$) düzeyleri ve serum adiponektin ($p<0.196$) düzeyleri düşük bulunmuş olup, bu düşüklük istatistiksel yönden anlamlı değildir. GDM'li grupta, kontrol grubuna kıyasla serum soluble transferin reseptör ($p<0.566$) ve hsCRP ($p<0.479$) düzeyleri yüksek bulundu, bu değerlerde de istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmadı. Bu markırların GDM gelişimindeki rollerine ilişkin daha geniş serili çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Anahtar sözcükler: Diabetes mellitus, Gestasyonel diabetes mellitus, Oral glikoz tolerans test, Soluble transferin reseptör, Ferritin, hsCRP, Adiponektin

THE RELATIONSHIP BETWEEN INCREASED RISK OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN PREGNANT WOMENS WITH SERUM FERRITIN , SOLUBLE TRANSFERIN RECEPTOR , h-CRP AND ADIPONEKTIN

8. SUMMARY

Gestational diabetes mellitus (GDM), is carbohydrate and glucose intolerance which is first recognized in pregnancy or develops during pregnancy. GDM prevalence differs in populations and has been reported as approximately 1-14%.

Cellular mechanisms of insulin resistance during pregnancy are multifactorial. Adaptations of pancreas beta cells are impaired against insulin resistance in GDM. Pregnancy, itself is an important risk factor for insulin resistance. In addition to the known classical risk factors for GDM, recently some studies have reported factors resulting GDM development including ferritin, soluble transferrin receptor (sTfR), high sensitive c-reactive protein (hs-CRP) and adiponectine.

Seventy high risk female patients for GDM, who administered Celal Bayar University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic, were included in the study. Mean age of patients were $30,05 \pm 0,55$ years. Oral glucose test (OGTT) was performed with 50 grams of glucose according to American Diabetes Association (ADA) criteria for GDM screening. Diagnosis was ascertained by applying OGTT with 100 grams of glucose to the patients having first hour serum glucose level over than 140mg/dl and 35 patients were diagnosed with GDM. The remaining 35 patients without GDM formed the control group. Mean age of the patients which were diagnosed with GDM were higher than control group and this result was found statistically significant ($p < 0.03$). The familial history of diabetes in GDM group was higher ($p < 0.006$) than control group and this result was found statistically significant. BMI and subcutaneous adipose tissue distribution in GDM group were higher than control group, and these results were statistically significant (VKİ $p < 0.001$ and triceps

$p < 0.001$, subscapular $p < 0.001$ and suprailiac $p < 0.005$). Infant birth weights in GDM group were higher than control group and this result was found to be statistically significant ($p < 0.001$). GDM diagnosed patients were observed as having low social economical status and low education level with respect to control group and these results were found to be statistically significant ($p < 0.027$ and $p < 0.015$). In our study, serum hemoglobin, hematocrit and serum ferrum levels in GDM group were lower than control group ($p < 0.495$, $p < 0.471$, $p < 0.281$), serum ferrum binding capacity levels in GDM group were higher than control group ($p < 0.169$), but these results were not statistically significant. Serum ferritin, serum adiponectine levels in the patients which were diagnosed with GDM were low with respect to control group, no statistical difference was found between the two groups. ($p < 0.824$ and $p < 0.196$). Serum hsCRP serum soluble transferrin receptor levels in GDM group were higher than control group and these results were not statistically significant. ($p < 0.479$ and $p < 0.566$). We need more extensive studies related to these markers to perform GDM development.

Key words: Diabetes mellitus, Gestational diabetes mellitus, Oral glucose tolerance test, Soluble transferrin receptor, Ferritin, hsCRP, Adiponectine

9.KAYNAKLAR

- 1.American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Diabetes. Care 2004; 27: 5-10
2. Conference Report: The International Diabetes Federation 19th World Diabetes Congress, Cape Town, South Africa Pesach Segal, MD, FRCP
3. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; Saudi Med J 2002; 23(4): 373-8
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26 (1):5 -20
- 5 . Abstracts of the 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris, France, 24-29 August 2003. Diabetologia. 2003 ;46 (2):A1-471
6. Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Surveillance System: Prevalence of Diabetes: Number (in Millions) of Persons With Diagnosed Diabetes, United States, 1980–2005 . Available from Accessed 18 May 2006
7. Satman I et all. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556
8. Jay S. Skyler. Diagnosis and Classification . Jay S. Skyler Ed. Medical Management of Type 1 Diabetes, American Diabetes Association. Clinical Education Series, 3.rd education. McGraw Hill Company 1998;1-1
9. Dinneen SF, Rizza RA. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. De Groot LJ, Jameson JL Ed. Endocrinology , 4.th edition. Saunders 2000; 756-762
10. Baekkeskov S, Neilsen JH et al; Autoantibodies in Newly Diagnosed Diyabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. Nature 1982; 298: 167-169
- 11 Schott M, Schatz D, Atkinson M et al; GAD65 autoantibodies increase the predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus; J Autoimmunity 1994; 7: 865-872
12. Atkinson MA, Macleran NK et al; Are insulin autoantibodies markers for insulin dependent mellitus? Diabetes 1986; 35: 894-898

13. Eisenbach GS. Classification , diagnostic tests and pathogenesis of tip 1 DM. Becker KL Ed. Principles and Practise of Endocrinology and Metabolism, 3th edition.. Lipincott Williams-Wilkins Company , 2001; 1307-314
14. Foster DW. Diabetes Mellitus . Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald et all Ed. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14.th edition. Mc Graw Hill, 1998; 2060-2079
15. The American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and and the American Society for Clinical Nutrition Diabetes Care 2004; 27:2067 -2073
16. Kahn RC. Etiology and Pathogenesis of Tip 2 diabetes and related disorders. Becker KL Ed. Principles Principles and Practies of Endocrinology and Metabolism, 3rd edition . Lipincott Williams Wilkins Company 2001; 1315-1320
17. Karam JH , Masharani U. Pancreatic hormones and DM . Greenspan FS, Gardner DG, MC Graw Hill Ed. Basic and Clinical Endocrinology. 6th edition. Lange Medical Books/McGraw Hill Company 2001; 623-698
18. Krolevski AS, Warram JH. Natural history of DM . Becker KL Ed. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd edition . Lipincott Williams Wilkins Company, 2001; 1320-1326
19. Lebovitz H.. Diagnosis and Classification of DM . Lebovitz H Ed.Therapy for DM and related disorders. ADA Clinical Education Series 3rd edition, McGraw Hill Company 1998; 5-8
20. Shervin RS. Diabetes Mellitus. Goldman L., Ausello DA Ed. Cecil Textbook of Medicine, 22.nd edition. Saunders Company, 2004; 1424-1452
21. DeFronzo RA, Bonadanna RC, Ferranini E. Patogenesis of NIDDM;Abalanced overview. Diabetes Care 1992; 15(3): 369-396
22. Kahn CR, Weir GC. Diabetes:definition genetics and pathogenesis. Kahn CR, Weir GC eds. Joslin's Diabetes Mellitus, 14.th Edition. Lea and Febiger Woverly Company 2005:329-529
23. Greenspan FS, Gardner DG. Pacreatic hormones and Diabetes mellitus. Greenspan FS, Gardner DG eds. Basic and Clinical Endocrinology . McGraw-Hill Ed, 7.th edition. Lange Medical Books Series Company 2004: 658-747
24. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impared glucose tolerance and impared fasting glycaemia : the current status on definition and intervention . Diabet Med 2002; 19: 708-723
25. Wong MS, Gu K , Heng D , Chew S K , Chew LS , Tai ES. The Singapore impared glucose tolerance follow-up study . Diabetes Care 2003; 26: 3024-3030

26. Metzger BE, Couston DR; Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(12): 167-177
27. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. In: Brandon J.B, Amy E. H eds. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 162-182
28. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW: High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992; 9: 820–825
29. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, Sheedy MT, Walstab JE: Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia. *Diabetes* 1991; 40 (2):35–38
30. Dana Dabelea , Janet K. Snell-Bergeon et all. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program .*Diabetes Care* 2005;28:579-584
31. Tümay Sözen . Diabet ve Gebelik . Erdoğan G Ed. *Endokrinoloji Temel ve Klinik* , 2. Baskı. MN Medical/Nobel 2005;487-490
32. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestasyonel diabetes . *Diabetes Care* 1998; 21(2):19-26
33. Hod M , Rabinerson D, Peled Y. Gestational Diabetes mellitus is it a clinical entity? *Diabetes Rev* 1995; 3: 603-613. .
34. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insülin rezistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 341-347
35. Damm P, Handber A, Kuhl C, Beck-Nielsen H, Molste-Pedersen L. İnsulin reseptor binding and tirozine kinase activity in the sketal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes . *Obstet gynecol* 1993; 82: 251-259
36. Galtier-Dreure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy :complications and the cost. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (II5): 1242-1248
37. Bowes SB, Hennesy TR, Umpleby AM. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated with gestational diabetes. *Diabetologia* 1996; 39: 976-983
38. Kautzky-Willer A, Thomaseth K, Lidvik B. Elevated islet amiloid pancreatic polypeptide and proinsülin in lean gestational diabetes . *Diabetes* 1997; 46: 607-614

39. Nelson T, Shulman G, Grainger D, Diamond MP. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994; 62: 491-496
40. Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS -1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1993; 91: 2020-2030
41. Handverger S, Fremark M. The roles of placental growth and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinology Metab* 2000; 13: 343-356
42. Kawai M, Kishi K. Adaptation of pancreatic β -cells during the last third of pregnancy: regulation of beta cell function and proliferation by lactogenic hormones in rats. *Eur J Endocrinology* 1999; 141: 419-425
43. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentration, body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 178: 1010-1015
44. Buntle NF, Hopkinson JM, Metha N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 299-307
45. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2003; 19: 259-270
46. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 344
47. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 2004; 1023-1061
48. Kahn CR, Weir GC. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Kahn CR, Weir GC eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th Edition. Lea and Febiger/Woverly Company 2005; 337-339
49. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin no. 30. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* September 2001; 98: 525-38.
50. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773
51. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27(1): 88-90

52. WHO (1998) The World Health Report. Life in the 21st Century-a Vision for All. Geneva, Switzerland,1998.
53. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 1999
54. Classification: and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: National Diabetes Data Group. Diabetes 1979; 28: 1039–1057
55. CDA (Canada Diabetes Association) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2003.
56. Berkus MD, Langer O: Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. Obstet Gynecol 1993;81; 344-350
57. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 7 th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1997; 343-350
58. Cullen MT, Reece EA et al; The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. Am J Perinatol 1996;13:449-452
59. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi, 2006; 435-450
60. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. Eur J Ophthalmol 1991;1:45-54
61. Donald S. Fong, Lloyd Aiello et al; Retinopathy in Diabetes. Diabetes Care 2004; 27; 84-87
62. Garner P. Type 1 Diabetes mellitus and pregnancy. Lancet 1995 ; 346: 157-168
63. IF Casson, CA Clarke et al: Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. BMJ 1997; 315: 275-278
64. C Wren, G Birrell, G Hawthorne: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. Heart 2003; 89: 1217-1220
65. Dorte M. Jensen, PHD1, Peter Damm et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: Diabetes Care 2004; 27:2819-2823
66. Blayo A, Mandelbrot L: Screening and diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Metab 2004; 30(6): 575-580
67. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al: Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. J Ultrasound Med 1997;16 : 241-249

68. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, et al: Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15; 1251
69. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L: Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 2001; 60: 173
70. Simmons D, Thompson CF, Conroy C: Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 2000; 17: 830
71. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx: Fetal cardiac performance in uncomplicated and well controlled maternal type1 diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 311
72. Kjos, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Mponoro MN, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes :utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 586-591
73. Catalano PM, Vargo KM , Berstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes . *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 914-919
74. Pettitt DJ, Knowler WC. Long term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast feeding in Pima Indians. *Diabetes Care* 1998; 21:138-141
75. Silverman Bt, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Longterm effects of intrauterine environment. *Diabetes Care* 1998; 21:142-149.
76. Silverman Bt, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Impaired glucose intolerance in adolescent offspring of diabetic mothers relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995; 18: 61
77. Tümay Sözen . Diyabet ve gebelik . Erdoğan G. Ed. *Temel Endokrinoloji ve Klinik* 2. baskı, MN Medical/Nobel 2005; 494-495
78. Tarım E, Kılıçdağ E, Bağış T, Ergin T. High maternal hemoglobin and ferritin values as risk factors for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004; 84(3): 259-261
79. Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002 ; 99(5):807-812.
80. Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester - a feature of maternal iron excess? *Diabet Med*. 2001;18(3):218-223.
81. Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997 ;20(9):1368-1369
82. Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The Camden study. *Diabetes Care* 2006; 29(5):1077-1082

83. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Bremme K, Vahter M. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1999;69(4):743.
84. Agneta Åkesson, PhD, MPH, Per Bjellerup, MD, PhD, Marika Berglund, PhD, Katarina Bremme, MD, PhD and Marie Vahter, PhD. Soluble Transferrin Receptor: Longitudinal Assessment From Pregnancy to Postlactation *Obstetrics & Gynecology* 2002; 99: 260-266
85. Wians FH Jr, Urban JE, Kroft SH, Keffer JH. Soluble transferrin receptor (sTfR) concentration quantified using two sTfR kits: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chim Acta* 2001 ; 303: 73-81
86. Jong Weon Choi, Moon Whan Im and Soo Hwan Pai. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy . *Clinical Chemistry* 2000; 46: 725-727
87. Rusia U, Flowers C, Madan N, Agarwal N, Sood SK, Sikka M. Serum transferrin receptors in detection of iron deficiency in pregnancy. *Ann Hematol.* 1999 ;78(8):358-363
88. Herandez C, Lecube A, Carrera A, Simo R. Soluble transferrin receptors and ferritin in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med.* 2005; 22(1): 97-101
89. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(3):819-824.
90. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ;88(8):3507-3512.
91. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2004 ;18(5):377-384.
92. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002; 50:1884–1888
93. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J: Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360:57–58,
94. T.P. Combs, A.H. Berg, M.W. Rajala, S. Klebanov, P. Iyengar and J.C. Jimenez-Chillaron et al., Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin, *Diabetes* 2003; 52: 268–276

95. Ranheim T, Haguen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA, Adiponektin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women . *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 341-347
96. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA, Plasma adiponektin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus . *J Clinical Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2306-2311
97. Thyfault JP, Hedberg EM, Anchan RM, Thorne OP, Isler CM, Newton ER, Dohm GL, deVente JE. Gestational diabetes is associated with depressed adiponektin levels. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(1): 41-45
98. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K, Wansumrith S. *Gynecol Endocrinol.* Can adiponektin predict gestational diabetes? *Gynecological Endocrinology* 2006 ; 22(7):362-368.
99. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Hirning CR, Connelly PW, Sermer M, Kahn SE, Zinman B . Adiponektin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia.* 2005;48(5): 993-1001.
100. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponektin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 ; 27(3): 799-800.
101. Harrison PM, Arosio P: The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275:161–203
102. Torti FM, Torti SV: Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002; 99: 3505 –3516
103. Ferritin and ferritin isoforms II: protection against uncontrolled cellular proliferation, oxidative damage and inflammatory processes. *Arch Physiol Biochem.* 2007 ;113(2):55-64.
104. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA: A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974; 290:1213–1216
105. Kaneshige E: Serum ferritin as an assessment of iron stores and other hematologic parameters during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;57 :238 –242
106. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH: Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dialysis Transplant* 2004;19 :141 –149
107. Lim MK, Lee CK, Ju YS, Cho YS, Lee MS, Yoo B, Moon HB: Serum ferritin as a serologic marker of activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001; 20 :89 –93
108. Kushner I. C-reaktif protein in rheumatology . *Arthritis&Rheumatism* 1991; 34(8) : 1065-1068

109. Pickup JC, Crook MA. Is type 2 DM a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998; 41:1241–1248
110. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D .NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40: 1286–1292
111. Festa A, D'Agostino Jr R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000; 102:42–47
112. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972–978
113. Ross R . Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
114. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HWM, Verheugt FWA, Wolbink G-J, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96–102
115. Buchanan . Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 989–993
116. Kjos SL, Buchanan TA . Gestational diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749–1756
117. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, World Health Organization, 1998
118. Dykes PJ, Francis AJ, Marks R Measurement of dermal thickness with the Harpenden skinfold caliper. *Arch Dermatol Res.* 1976;256(3):261-3
119. Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Healey MF, Fischer RL: Changes in maternal upper arm fat stores are predictors of variation in infant birth weight .*J. Nutr* 1994;124:24-30.
120. Hiltunen LA. Are there associations between socio-economic status and known diabetes in an elderly Finnish population? *Cent Eur J Public Health.* 2005;13(4):187-90
121. Rabi DM, Edwards AL, Southern DA, Svenson LW, Sargious PM, Norton P, Larsen ET, Ghali WA. Association of socio-economic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services. *BMC Health Serv Res.* 2006 ;6:124-128
122. World Health Organization (2001) Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. WHO/NHD/01.3.

123. Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus . *Diabetes Care* 2004; 27:650-656
124. E.Tarım, E. Kılıçdağ , T. Bağış and T.Ergin .High maternal hemoglobin and ferritin values as a risk factors for gestational diabetes *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004;84:259-261
125. Siimes MA. Serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Duodecim* 1975;91(19):1117-1119
126. Akesson A, Bjellerup P, Berglund M, Breme K, Vahter M. Serum transferrin receptors: A specific marker of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1241-1246
127. Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1077-1081
128. Jiang R, Manson JE, Meigs JB, Ma J., Rifai N, Hu FB: Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA* 2004;291:711-717.
129. Mainous AG , Wells BJ, Everett CJ, Gill JM, King DE: Association of ferritin and lipids with CRP. *Am J Cardiol* 2004;93:559-562
130. Kriketos AD, Greenfield JR, Peake PW, Furler SM, Denyer GS, Charlesworth JA, Campbell LV. Inflammation , insulin resistance and adiposity : a study of first degree relatives of tip 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2004;27:2033-2040
131. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G: Maternal C reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation . *Hum Reprod* 2004;19:1025-130
132. Matsuda M, DeFronzo R . Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462–1470