

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI VE
TARAMASINDA SERUM ADİPONEKTİN SEVİYESİNİN
ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. ABDULLAH GÖYMEN

İSTANBUL, 2008

**T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI VE
TARAMASINDA SERUM ADİPONEKTİN SEVİYESİNİN
ÖNEMİ**

(Uzmanlık Tezi)

DR. ABDULLAH GÖYMEN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tarık Altınok

**Bu çalışma T.C. İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

Proje No: T4-151206

İSTANBUL, 2008

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Seyfettin ULUDAĞ'a ;

Tezimin her aşamasında deneyimini ve bilgi birikimini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr.Tarık ALTINOK'a ;

Uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistanlığım süresince gündüz ve gece güzel anlar paylaştığım, desteklerini unutamayacağım çok sevgili asistan arkadaşlarıma ve yan yana çalıştığım ebe, hemşire, laborant, idari personel ve hasta bakıcılara,

Tezimin biyokimya kısmının yürütülmesinde bilgi ve çalışmalarından faydalandığım Doç. Dr. Hafize UZUN'a,

Tüm hayatım boyunca karşılıksız olarak benden sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan, beni her zaman destekleyen annem, babam, kardeşlerim ve tüm aileme,

TEŞEKKÜRLERİMİ SUNUYORUM.

Dr. ABDULLAH GÖYMEN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. YÖNTEM VE GEREÇ	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	38
7. ÖZET	39
8. İNGİLİZCE ÖZET	41
9. KISALTMALAR	43
10.KAYNAKLAR	44

GİRİŞ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya tanısı ilk kez gebelikte koyulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1).

GDM; gebelerin yaklaşık %3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir (2,3,4)

Gebelikte görülen diyabet olgularının %88'i GDM olarak ortaya çıkar. GDM'nin anneyi ilgilendiren riskleri: preeklampsi gelişmesi, idrar yolu enfeksiyonu, sezaryen ile doğum oranında artış ve gelecekte Tip II *diabetes mellitus* (DM) gelişme riski olarak özetlenebilir; bebeği ilgilendiren riskleri ise: makrozomi, doğum travmaları, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hiperviskozite, solunum zorluğu sendromu (RDS), ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip II DM ve nörolojik-entellektüel sorunlar gelişebilmesidir. (4,5)

GDM'de komplikasyon gelişimine yol açan temel neden kan glukoz düzeylerinin düzenlenmesinin bozulmasıdır. GDM tanısı zamanında koyularak, gebenin uygun şekilde izlenmesi halinde anne ve fetusa ait komplikasyonların önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir.

GDM'nin tanı ve taramasının nasıl yapılması gerektiği konusunda halen görüş birliğine varılamamıştır. Önceleri diyabet taramasının tüm gebeleri kapsamı düşünülmüş, ancak daha sonra riskli gebelerin taranması ya da riskli gebeliklerde tarama testi uygulanmadan, doğrudan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnız riskli gebelerin taranması ile GDM olgularının sadece %50'si tanınabilmektedir (6)

Günümüzde tarama testi olarak 50 gr ve tanı testi olarak 100 gr oral glukoz tolerans testi kullanılmaktadır (2,3,7).

Yakın geçmişte, fiyat ve etkinlik göz önüne alınarak, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tek aşamada hem tarama hem de tanının mümkün olup olmayacağı tartışılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermekte ve bu uygulama bazı Avrupa ülkelerinde kabul görmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise iki aşamalı test tercih edilmektedir (2,3).

Adiponektin (Acrp30 veya apM1) kan şekeri düzenlenmesi ve yağ asidi yıkımı da dahil olmak üzere bir dizi metabolik olayda rol oynayan protein yapısında bir hormondur. Adiponektin özellikle yağ dokusundan kana salınır. Adiponektinin kandaki düzeyi, vücuttaki yağ oranıyla ters orantılıdır. Adiponektin düzeylerinin azalması, tip 2 DM, obezite, ateroskleroz ve alkol ile ilişkili olmayan karaciğer yağlanması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda, serum adiponektin düzeyi ölçümünün gestasyonel diyabet tanı ve taramasındaki değeri irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tanım

Diabetes mellitus, kan şekeri düzeyinin yükselmesiyle karakterize olan bir metabolik bozukluktur. Kan şekeri düzeyindeki yükselme, insülinin kısmi ya da tam eksikliğine bağlı olabildiği gibi, çeşitli mekanizmalarla mevcut insüline direnç gelişmesi sonucu ortaya çıkabilir. DM'ta, kan glukoz düzeyinin aşırı yükselmesi nedeniyle ara metabolitler ve hiperozmolariteye neden olan son ürünlerin birikimi sonucu retinopati, nefropati ve endotel hasarı gelişmektedir.

On dokuzuncu yüzyıla ilişkin kaynaklarda diyabet, prognozu kötü olan bir hastalık olarak bildirilmekte iken, 1922 yılında insülinin bulunması ve klinik kullanımının yaygınlaşmasından sonra anne ölüm oranları %45'ten %2'lere düşmüştür. Günümüz koşullarında tıbbi ve obstetrik bakımın düzelmesi ile birlikte bu oran %0.1-0.5 düzeylerine gerilemiştir (8).

Fetusa ilişkin sonuçlara bakıldığında, perinatal mortalite 1960'lı yıllarda %15-20 iken, fetal izleme yöntemlerinin ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin gelişmesi ve hastaların kendi kan şekereğine bakabilecekleri cihazların geliştirilmesi ile bu oran günümüzde yaklaşık olarak %4-5 düzeylerine çekilmiştir. Önceleri DM'li hastalara gebe kalmamaları, aksi halde retinopatiye bağlı görme kaybı ve nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği ile karşı karşıya kalabilecekleri yönünde uyarılar yapılmaktaydı. Dahası gebe kalanların gebelikleri yüksek fetal kayıp oranları nedeni ile 36. gebelik haftası ve öncesinde sonlandırılırken, günümüzde metabolik kontrolleri iyi yapılan ve bebekleri çağdaş yöntemlerle izlenen gebelerde doğum olguların çoğunda terme kadar güvenle ertelenebilmektedir (9,10).

Etyoloji

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2004 yılında yayınladığı DM'un etyolojik sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir (11).

Tablo 1 Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

I- Tip 1 DM

- a. Bağıışıklık yanıtına bağılı diyabet
- b. Nedeni bilinmeyen

II- Tip 2 DM

III- GDM

IV- Diğer Özgün tipler

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

DM, *diabetes mellitus*; GDM, *gestasyonel diabetes mellitus*

Diyabet gebelikte en sık rastlanan tıbbi komplikasyondur. İnsülin eksikliği veya insülin direnci sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Gebelik öncesi teşhis edilmişse **pregestasyonel**, ilk kez gebelik sırasında saptanmış bir glukoz intoleransı varsa **gestasyonel diabetes mellitus (GDM)** denir. GDM, gebeliklerin yaklaşık %3-5'inde bulunurken, bu oran topluma ve uygulanan tanı testine göre %1-14 arasında değişmektedir. (2,7) Pregestasyonel diyabet tüm gebeliklerin yaklaşık %1'inde görölmektedir (2,12).

Patogenez

Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında yapım (anabolik) ve yıkım (katabolik) olmak üzere 2 faz bulunmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında yapım fazı baskın iken, ikinci yarısında yıkım fazı baskın hale gelir.

Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak beta hücre hiperplazisi oluşur ve glukoz yüksekliğine insülin yanıtı artar. Glukozun periferik tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüğe yol açar. Bu nedenle ilk üçayda (trimester) sıklıkla hipoglisemi görülür. Bu devre genellikle protein yıkımı ve glukoneogenezisin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından yapım fazıdır. Annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusun pankreasında beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi artırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (13,14).

Gebeliğin ikinci yarısında yıkım fazı baskındır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan insan plasenta laktojeni (HPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda yağ yıkımı artar, böylece serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır. (15)

İnsülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde bir azalma söz konusu değildir. GDM’de görülen insülin direnci büyük olasılıkla reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (14).

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının üçüncü üçayda (trimester) %44 oranında azaldığı bildirilmiştir (16). Diyabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diyabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli düzeyde insülin salgısı olan, fakat gebeliğin diabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde gestasyonel diyabet ortaya çıkar. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (17,18).

Plasentanın Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi

Plasentada glukoz transportu, kolaylaştırılmış difüzyonla sağlanmaktadır. Bu kolaylaştırılmış difüzyonun gerçekleşmesini sağlayan en önemli taşıyıcı Glukoz Transporter 1 (GLUT 1)'dir. GLUT 1 sinsisyotrofoblast, mikrovillus ve bazal membranlarda bulunur. GLUT 1 sadece plasentadan glukoz geçişini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda düzenleyici rol oynamaktadır. Bazal membranlarda bulunan GLUT 1 plasentadan glukoz transportunda hız kısıtlayıcı basamaktır (19,20). İnsülin büyük bir molekül olduğundan plasentadan geçemez.

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

hPL'nin plazmadaki yarı ömrü 10-30 dakika arasındadır. (21) Asıl görevi, annenin yağ asidi depolarını azaltarak, fetusa daha fazla glukoz ulaşmasını sağlamaktır. Klinik açıdan en önemli etkisi insülin karşıtı yani diyabete eğilim oluşturan etkisidir. İnsülin düzeyini yükselterek protein sentezini artırır ve fetusa aminoasit transportunu sağlar. hPL annede diyabete eğilim oluşturuca etki gösterirken, fetus üzerindeki etkileri yapım (anabolizma) yönündedir. hPL'nin fetusta damar oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. (22) hPL, laktojenik reseptörler ve muhtemelen eşsiz bir PL reseptörü üzerinden etki göstererek embriyonun gelişimini düzenler ve IGF, insülin, adrenokortikal hormonlar ve pulmoner sürfaktan üretimini uyarır. (23)

Gebelikte Diyabete Yatkınlık

Gebelik, hiperinsülinemi ve artan insülin direnci ile karakterizedir. Gebelikte diyabet gelişimine yatkınlık görülmesi 5 ana mekanizmayla açıklanmaktadır:

1. Periferik dokularda insüline duyarlılık azalır.
2. Glukojen/insülin oranı değişir
3. Gebelikte pankreasın endokrin fonksiyonu değişmiştir.
4. Plasental hormonların aktiviteleri (HPL, PRL, hCS, insülinaz) insülin direncini artırır ve bu etki gebelik yaşı büyüdükçe artar.
5. Proinsülin salgısı artmıştır.

Pregestasyonel Diyabetin Fizyopatolojisi

İnsülin aminoasitlerin alımını ve kullanımını artırırken, yağ yapımını (lipogenez) uyarır, glukozun hücrelere girmesi ve glikojen olarak depolanmasını sağlar. Tip 1 diyabette, insülin yetersizliğinde bu görevler yerine getirilemeyeceği için kan glukoz düzeyi yükselir, lipoliz oluşur ve sonuçta keton cisimleri, aseton, asetoasetat ve β hidroksibutirat açığa çıkar. Kan glukoz düzeylerinin yükselmesiyle idrar ozmolaritesi artar, tabloya dehidratasyon ve elektrolit kaybının eklenmesiyle hem anne hem fetusta hayatı tehdit eden ketoasidoz oluşur (4).

Tip 2 diyabette ise reseptör düzeyindeki bozukluk nedeniyle glukozun hücreye girişi bozulur, insülin salgılanması artar sonuçta da hiperglisemi olacak ve insülin artışına bağlı olarak hasta açlık hisseder, aşırı beslenmeyle kilo alır. İnsülin salgısının artması insülin reseptörlerini azaltır ve bir kısır döngü oluşur. Tip 2 diyabetiklerde ketozise eğilim yoktur, fakat dikkat edilmesi gereken nokta, gebelikte ortaya çıkabilen ve sıvı replasmanı ile acil tedavi gerektiren hiperglisemik hiperozmolaritedir (4). Artmış glukoz düzeyleri fetus için zararlıdır ve doğumsal yapısal bozuklukların (konjenital malformasyonlar) ana nedenidir (4).

Gestasyonel Diyabetin Patofizyolojisi

Gestasyonel diyabetli hastaların %90'ında gebelik öncesinde de varolan bir insülin reseptör eksikliği veya karın bölgesine sınırlı kilo fazlalığı vardır. Yüzde onunda ise insülin eksikliği mevcuttur, daha sonra bu hastalarda insüline bağımlı diyabet gelişir. Gestasyonel diyabetin fizyopatolojisi tip 2 diyabetle benzerdir. HPL insülin reseptörlerini kapatır (bloke eder) ve bu etki gebelik ilerledikçe artar. Glukoz metabolizmasını dengede tutmak amacıyla insülin salınımı artar, glukoz seviyeleri yüksek olmasına rağmen hasta açlık hisseder. İştahın artması kilo alımını hızlandırır. İnsülin salınımının artmasıyla insülin reseptörleri azalır, bir kısır döngü oluşur (4).

Tarama ve Tanı

Gebelikte Aşık Diyabetin Tanısı:

Herhangi bir zamanda alınan kan şekeri düzeyi 200 mg/dL'nin üzerinde olan semptomatik (polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı) olgularda veya açlık kan şekeri düzeyi ≥ 126 mg/dL saptandığında aşık diyabet tanısı koyulur (24).

Gestasyonel Diyabet Taraması:

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, hangi hasta grubunda tarama yapılması gerektiği ve taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. 24. GH'den önce hiperglisemi saptanan GDM'li gebeliklerde prognoz aşık diyabetli gebeliklere benzer olduğundan (25), erken gebelikte GDM tanısı alan gebeler geç gebelikte tanı koyulanlardan daha yüksek risk altındadır (26). Bu nedenle erken tanı bu olgularda anahtar rol oynamaktadır.

1998 yılında yapılan Gestasyonel Diyabet Konferansı'nda düşük, orta ve yüksek riskli gebeliklerin tanımı yapılarak, bu sınıflamalara göre GDM taraması yapılması önerilmiştir. (27) Amerikan Diyabet Birliği (ADA) da tüm gebelere ilk antenatal vizitte risk değerlendirilmesi yapılması ve saptanan riske göre 1998 konferansı kriterlerine uygun olarak tarama yaklaşımında bulunulmasını önermektedir (3). Ülkemizde ise gebelere çoğunlukla genel tarama uygulanmaktadır.

Buna göre,

Yüksek riskli olgular: Belirgin obezite ($VKİ > 27 \text{ kg/m}^2$), birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü, glukoz intoleransı öyküsü, önceki gebeliklerde makrozomik bebek öyküsü, glukozüri saptanan olgular bu grupta yer almaktadır. Bu olgularda ilk antepartum vizitte tarama yapılır; gestasyonel diyabet tanısı koyulamazsa 24-28 haftalar arasında test tekrar edilir.

Düşük riskli olgular: < 25 yaş, düşük riskli ırksal veya etnik gruba ait, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü olmayan, gebelik öncesi ve gebelikte kilo alımı normal olan, anormal glukoz testi öyküsü olmayan, kötü obstetrik öykü bulunmayan olgular bu gruba girmektedir. Bu olgularda tarama gerekli değildir.

Orta riskli olgular: Düşük veya yüksek riskli gruba dahil olmayan gebeler bu gruba girmektedir. Bu olgularda 24-28 haftalar arası tarama yapılmalıdır.

ACOG 2001 yılında yayınladığı bildirmede genel taramanın GDM taramasında en duyarlı yöntem olmasına rağmen, düşük riske sahip gebelerin testten daha az yarar göreceğini belirtmiştir (7).

Tarama programları iki şekilde yapılabilir:

1- İki basamaklı tarama: 50 gr oral glukoz yükleme testi yapılır, pozitif ise 100 gr oral glukoz tolerans testine geçilir.

2- Tek basamaklı tarama: 50 gr yükleme testi yapılmadan, doğrudan 100 gr testi uygulanır.

Genellikle iki basamaklı tarama kullanılmaktadır. Yüksek riskli olduğu bilinen olgularda tek basamaklı tarama uygulanabilir.

Glukoz tarama testlerinde kullanılan mg/dl ve mmol/L birimleri genellikle karışıklığa neden olmaktadır. Tablo 2'de mg/dl'nin mmol/L karşılıkları verilmektedir.

Tablo 2 Kan glukoz değerlerinin mg/dl ve mmol/L cinsinden ifade edilmesi

mg/dl	mmol/L
95	5.3
105	5.9
120	6.7
140	7.8
155	8.6
180	10
200	11

GDM taramasında, 50 g OGTT’de açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl olması veya 1. saatte kan glukozunun 140 mg/dl’nin üzerinde olması pozitif olarak kabul edilmektedir. Eşik değer 130 mg/dl olarak kabul edildiğinde tüm gebelerin %20-25’inde test pozitifliği gözlenir ve GDM’li olguların yaklaşık %90’ı belirlenir. Eşik değer 140 mg/dl olarak alındığında tüm gebelerin %14-18’inde test pozitif olmaktadır ve GDM’li olguların %80’i saptanmaktadır.

Gestasyonel Diyabetin Tanı Kriterleri:

Gestasyonel diyabetin kesin tanısı için en uygun glukoz toleransı testinin hangisi olduğuna dair bir görüş birliği bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermekte ve bu yaklaşım Avrupa’da sık kullanılmaktadır (28). ABD’de standart yaklaşım bir gecelik açlık sonrası 100 gr OGTT’dir (5,7,29).

Glukoz yükleme testinin, toplum genelinde yanlış pozitif sonuç verme oranı yüksektir. Bu gebelerin 1/5 inden azında 100 gr OGTT kriterlerine göre GDM saptanır. Ayrıca, 100 gr OGTT’nin aynı olguda bir hafta sonra tekrarlandığında, olguların %25’inde negatif sonuç verdiği öne sürülmektedir. Bu durum, ilk test yapılırken maternal strese bağlı olarak artan norepinefrinin glukoneogenetik etkisine bağlanmıştır (30). Gestasyonel diyabet tanısı için hangi glukoz eşik değerinin uygun olduğu konusunda görüş birliğine varılamamıştır.

Tablo 3'te 1998 GDM Konferansı'nda önerilen GDM tanısı için 100 gr OGTT'nin eşik değerleri ve tip 1 veya tip 2 diyabet için açlık ve randomize kan şekeri değerleri görülmektedir. Tablo 4'de Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve DSÖ'nün önerdiği plazma eşik değerleri görülmektedir (11, 31).

Tablo 3: Gebelikte diyabet tanısı; 1998 GDM Konferansı önerileri (27).

	Herhangi bir zaman		75 veya 100 gr OGTT		100 gr OGTT
	Açlık		1. saat	2. saat	3. saat
Tip 1 veya 2 DM	≥ 200 mg/dl	≥ 126 mg/dl	-	-	-
GDM	-	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl

DM, *diabetes mellitus*; GDM, *gestasyonel diabetes mellitus*

Tablo 4. GDM tanısında kullanılan test kriterleri(11,31)

Organizasyon	Glukoz yüklemesi (OGTT)	Modifiye kriterler	Plazma glukoz düzeyi (mg/dl)			
			Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
ADA	100 g	Carpenter ve Coustan	≥95	≥180	≥155	≥140
ACOG	75 g	NDDG veya Carpenter ve Coustan	≥95	≥180	≥155	-
	100 g		≥105	≥190	≥165	≥145
DSÖ	75 g		≥126	-	≥140	-

ACOG ve ADA kriterlerine göre iki veya daha fazla değer eşik değer üzerinde olması gereklidir. WHO kriterlerine göre bir veya daha fazla değer eşik değer üzerinde olması gereklidir. (7,11)

DM, *Diabetes Mellitus*; GDM, *Gestasyonel Diabetes Mellitus*; ADA, Amerikan Diyabet Derneği; ACOG, Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; OGTT, oral glukoz tolerans testi.

Komplikasyonlar

Pregestasyonel diyabet (PGDM) ile gestasyonel diyabet (GDM) olgularına bakıldığında fetal ve anneye ilişkin komplikasyonlar açısından çeşitli benzerlik ve farklılıklar göze çarpmaktadır. Perinatal ölüm oranları PGDM olgularında yüksek iken, GDM’li gebelerde normal topluma benzerdir. Diyabetik gebelerde makrozomi, solunum güçlüğü sendromu (respiratuvar distres sendromu, RDS), polisitemi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi, hipokalsemi gibi yenidoğana ilişkin morbiditeler, sağlıklı gebelere kıyasla daha sık görülür. Bu artış PGDM’lerde daha fazladır (32). Ayrıca PGDM’lerde DM progresyonu, preeklampsiye bağlı erken doğum ve fetal gelişme geriliği (FGG), spontan düşüklükler ve doğumsal anomaliler daha sık gözlenir. Her iki grupta makrozomiye bağlı sezaryenle doğum, müdahaleli doğum, omuz distozisi ve brakial pleksus yaralanması sağlıklı gebelere oranla daha sık görülür (32). Diyabetik gebelerde hipo-hiperglisemi atakları, enfeksiyonlar ve gebeliğin tetiklediği hipertansif hastalıklar gibi anneye ilişkin morbiditeler görülebilir. Maternal morbidite oranı PGDM olan gebelerde daha yüksektir. Ayrıca PGDM’lerde diyabetin vasküler komplikasyonları ve ketoasidoz görülebilir (11,33). Tablo 5’te diyabetik gebelere ilişkin perinatal morbidite oranları görülmektedir.

Tablo 5. Diyabetik Gebelerde Perinatal Morbidite Oranları (4)

Morbidite	Gestasyonel Diyabet	Tip 1 Diyabet	Tip 2 Diyabet
Hiperbilirubinemi	29%	55%	44%
Hipoglisemi	9%	29%	24%
RDS	3%	8%	4%
Geçici Taşipne	2%	3%	4%
Hipokalsemi	1%	4%	1%
Kardiyomyopati	1%	2%	1%
Polistemi	1%	3%	3%
RDS, solunum güçlüğü sendromu			

Pregestasyonel Diyabette Anne ve Fetusa İlişkin Komplikasyonlar

Pregestasyonel diyabetin gebelik üzerine olumsuz etkisi, gestasyonel diyabete kıyasla çok daha fazladır. Pregestasyonel diyabette komplikasyonlar anne ve fetusa ilişkin komplikasyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

1. Fetusa İlişkin Komplikasyonlar

Pregestasyonel diyabette fetusa ilişkin komplikasyonlar arasında abortus, erken doğum, polihidramniyos, doğumsal anomaliler ve intrauterin kayıp sayılabilir. Ayrıca yenidoğan döneminde solunum güçlüğü sendromu, hipokalsemi hipoglisemi, hiperbilirubinemi sık görülmektedir.

Vaskülopati bulunmayan diyabetik gebelerde, genellikle fetal hiperinsülinizm ve makrozomi görülmez. Vaskülopati ve nefropati mevcutsa, fetal gelişme geriliği ve hipoinsülinizm sık görülmektedir. (34)

a. Düşük:

Pregestasyonel diyabet olgularında düşük oranı %9-14'tür.

Moley KH tarafından yapılan bir çalışmada, ilk trimesterde kan glukoz düzeyinin regülasyonunun yetersiz oluşu ile spontan abortusun ilişkili olduğu gösterilmiş ve hipergliseminin preimplantasyon döneminde blastokistte apoptoza ve sonuçta DNA fragmentasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (35). HbA1c düzeyi 12'den yüksek olan ve açlık kan şekeri sürekli olarak 120 mg/dl'nin üzerinde olan tip I diyabetli kadınlarda abortus riski yüksektir (yaklaşık %24) (5).

b. Erken Doğum:

Pregestasyonel diyabet olgularında preterm doğum riski, sağlıklı gebelere oranla iki kat yüksektir (5).

c. Polihidramniyos:

Pregestasyonel diyabet olgularında polihidramniyozun neden daha sık görüldüğü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır, ancak fetal hipergliseminin

poliüriye neden olması ve dolayısıyla amniotik sıvıda glukoz konsantrasyonu ve hacim artışı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (5).

d. Fetal gelişim kısıtlılığı

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

e. Doğumsal anomaliler:

Hipergliseminin, doğumsal anomalilere yol açması konusunda çeşitli varsayımlar ortaya atılmıştır. Yolk kesesi hasarı, araşidonik asit veya myoinozitol eksikliği, serbest oksijen radikalleri ve metabolitlerin genler üzerine toksisitesi bu suçlanmaktadır. Diyabetik gebeliklerde doğumsal anomali görülme oranı %18'e kadar yükselmektedir. (36) Hem gebelik öncesi, hem de gebeliğin erken döneminde diyabetin yeterince kontrol altına alınamaması nedeniyle ciddi malformasyonlarda artış olduğu düşünülmektedir (37). Diyabetik anne bebeklerinde görülen doğumsal anomaliler arasında kaudal regresyon, situs inversus, spina bifida, hidrosefali veya diğer MSS defektleri, anensefali, kalp anomalileri, anal/rektal atrezi, renal anomaliler (agenezi, kistik böbrek, çift üreter) bulunmaktadır (5). Anomalilerin 2/3'ünü kardiyovasküler sistem ve merkezi sinir sistemi defektleri oluşturmaktadır. İlk trimesterde HbA1c düzeyi yüksek olan olgularda fetal ekokardiyografi yapılması uygundur. Nöral tüp defektleri diabetik gebelerde 13-20 kat sık görülmektedir. Tablo 5'te HbA1c ile doğumsal anomali görülme sıklığı arasındaki ilişki görülmektedir (4).

Tablo 5. HbA1c seviyelerine göre doğumsal anomali görülme sıklıkları.

Maternal serum HbA1c değerleri	Konjenital malformasyon oranları
≤ 7.9	3.2%
8.9-9.9	8.1%
>10	23.5%

Fetal kayıp:

Diyabetik gebelerde nedeni bilinmeyen fetal kayıplar daha sık görülmektedir. Yirmi dokuz diyabetik gebe üzerinde yapılan kordosentez ile alınan kan örneklerinin incelenmesinde fetal pH'nın düştüğü ve PCO₂, laktat ve eritropoetin değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. (38)

Salvesen ve ark.'nın yaptığı bu çalışmadaki bulgular, hiperglisemiye bağlı olarak fetusa oksijen ve metabolitlerin transportunda meydana gelen kronik bozulmaların, intrauterin fetus ölümlerine neden olabileceğini düşündürmektedir (5).

Pregestasyonel diabet olgularında yapılan bir çalışmada, anormal uterin arter Doppler'in pregestasyonel vaskülopati ve kötü perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle pregestasyonel vaskülopati bulunan olgularda plasental perfüzyon ve fetal iyilik hali bozulabilir. (39)

2. Anneye İlişkin Komplikasyonlar:

Pregestasyonel diabet olgularında hipoglisemi, ketoasidoz, preeklampsi ve çeşitli enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır.

Hipoglisemi:

Özellikle ilk üçayda (trimesterde) görülmektedir. Akut hipoglisemik ataklar şuur kaybına neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Ketoasidoz:

İnsülin eksikliğine bağlı olarak, lipoliz sonucu açığa çıkan keton cisimlerinin serum düzeylerinin yükselmesi ile oluşur. Hem fetus açısından, hem de anne açısından riskli bir durumdur. Gebelikte ketonemi çocukta zeka düşüklüğüne neden olur, bu komplikasyon β -hidroksibutirat seviyesi ile doğru orantılıdır (40). Diyabetli bir gebede özellikle kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'nin üzerinde olduğunda idrarda keton bakılmalıdır.

Enfeksiyon:

Normal gebeliklerde, gebeliğin herhangi bir döneminde en az bir kez enfeksiyon geçirme oranı %25 iken, bu oran tip 1 diyabetiklerde %80'lere çıkmaktadır. Sık görülen enfeksiyonlar vulvovajinal kandidiyazis, idrar yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Diyabetik gebelerde asemptomatik bakteriüri görülme sıklığı normal gebelere göre üç kat artmıştır. Pyelonefrit görülme sıklığı yaklaşık %4'tür (5).

Preeklampsi:

Normal gebelerde preeklampsi gelişme riski %8 iken, diyabetik gebelerde bu oran %12'dir. Preeklampsi riski pregestasyonel diyabetin süresi ve kan glukoz düzeyinin düzenli olup olmaması ile de ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada açlık kan şekeri <105 mg/dl olduğunda preeklampsi gelişme riski %7,8 iken, >105 mg/dl olduğunda bu oran %13,8'e yükselmektedir. (33)

Yapılan bir çalışmada pregestasyonel diyabet olgularında bilgisayarlı morfometrik incelemede, plasentadaki viluslarda normal gebelere oranla 5 kat azalma olduğu tespit edilmiştir (P = .003). Aynı incelemeler fetal gelişme kısıtlılığı olmayan preeklampsi olgularında yapılmış, sonuçta plasental villuslarda 1,6 kat azalma tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. (41)

Sonuç olarak PGDM'nin plasentada perfüzyonun azalması yönünde değişikliklere neden olduğu bilinmektedir, buna karşılık bu değişikliklerin doğrudan preeklampsiye neden olup olmadığı net değildir.

3. Anne ve Fetusa İlişkin Komplikasyonlar:

GDM olgularında en belirgin fetal komplikasyon makrozomi ve buna bağlı gelişen obstetrik sorunlardır.

Makrozomi:

Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetiklerde en sık görülen komplikasyondur. Seri ultrasonografik ölçümlerde karın çevresinin büyüme persantili, femur ve bipariyetal çapın büyüme persantilinin üzerindedir. Abdominal

çevredeki bu artış özellikle 24. GH'den itibaren dikkat çekicidir. Makrozomiyle ilişkili anneye ilişkin faktörler arasında hiperglisemi, annenin kilolu olması, ileri anne yaşı ve multiparite bulunmaktadır. Bu gebeliklerde tedaviye rağmen %17.9 oranında makrozomi görülürken, kontrol grubunda bu oran %5.6'dır (42). Makrozomi tanısı için üzerinde anlaşılan bir kriter (kimine göre 4000 gr, kimine göre 4500 gr) olmadığından artık makrozomi yerine gebelik yaşına göre büyük (large for gestational age, LGA) terimi (bebek ağırlığının gebelik yaşına göre >%90 persentilin üzerinde olması) daha sık kullanılmaktadır (43).

Fetal hipertrofik büyüme hızı özellikle gebeliğin ikinci yarısında artmaktadır. Bu dönemdeki maternal hiperglisemi (özellikle postprandial hiperglisemi) fetal hiperinsülinemiye yol açar ve fetal büyüme tetiklenir. GDM'ye bağlı fetal makrozomi ile normal gebelerdeki makrozomiyi ayırmak için amniyotik sıvı veya umbilikal kordon kanı insülin seviyesinin ölçüldüğü birkaç çalışma mevcuttur (43). Hiperglisemili kadınlarda 2. ve 3. trimesterde yapılan sıkı glukoz kontrolü LGA riskini azaltabilir. Diyabetik annelerin LGA'lı bebekleri normal gebelerin LGA'lı bebeklerinden antropometrik olarak farklıdır. Bu fetusların omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Bu durum omuz distosisi, brakiyal pleksus yaralanmaları ve klavikula kırığı meydana gelme sıklığını arttırır (44). Aynı şekilde sezaryen doğumla sonuçlanan baş-pelvis uygunsuzluğu daha sıktır. Makrozomi neonatal hipoglisemi başta olmak üzere diyabetik gebelerdeki diğer metabolik komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Bu bebeklerde terme yakın açıklanamayan ani intrauterin kayıp ve ventrikül disfonksiyonuna yol açan asimetrik septal hipertrofi daha sıktır (45).

Yönetim

Pregestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Yönetim

Cochrane Library 2003 sistematik taramasında GDM tedavisinin perinatal sonuçlar üzerine etkinliği ile ilgili verilerin yeterli olmadığı bildirilmiştir. (46)

Benzer şekilde ABD Koruyucu Hizmetler Kurumu (Preventive Services Task Force, USPSTF) perinatal sonuçlar ile ilgili bir yorum yapabilmek için çalışmalardaki olgu sayılarının yetersiz olduğunu bildirmektedir. Sonuç olarak,

GDM tedavisinin sonuçları olumlu yönde etkilediğine ilişkin kanıtlar yetersiz bulunmuştur.

DM'li bir hastanın prekonsepsiyonel dönemden itibaren takibe alınması en uygun yaklaşımdır. Bu olgularda nöral tüp defektlerini engellemek amacıyla gebe kalmadan 3 ay öncesinden başlayarak folik asit 1 mg/gün kullanılmalıdır.

Eğer hasta gebe kaldıktan sonra başvurursa, ilk görüşmede ayrıntılı bir sistematik muayene yapılır, gerekli tetkikler istenerek organ hasarlarının olup olmadığı değerlendirilir. Öncelikle retinopati ve nefropati araştırılmalıdır. Retinopati araştırması için gebe göz doktoruna yönlendirilmelidir. Nefropatinin değerlendirilmesi amacıyla üre, kreatinin, 24 saatlik idrarda total protein ve kreatinin klirensi bakılmalıdır. Tiroid problemleri gibi eşlik edebilecek endokrin patolojilerden şüphelenildiğinde TSH, serbest T4 gibi endokrin testler istenebilir (9). HbA1c önceki 6-8 hafta önceki ortalama kan glukoz düzeyini yansıttığı için kronik glisemik kontrolün en iyi belirleyicisidir. HbA1c her 4-6 haftada bir ölçülmeli eğer kan glukoz düzeyi kontrolü kötüye ölçüm daha sık tekrarlanmalıdır.

Tüm gebelerde 16-18. haftalarda üçlü tarama testi ve 20-22. GH'de ayrıntılı ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Ultrasonografide özellikle bu gebeliklerde sık görülen nöral tüp defektleri ve konjenital kalp hastalıkları yönünden dikkatli olunmalıdır. Ultrasonografik takiplerle fetal makrozomi, IUGG (intrauterin gelişme geriliği) ve polihidramniyos varlığı değerlendirilir.

Antepartum fetal testlerle izlemde çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. 20. GH'den itibaren fetüs hareketlerinin anne tarafından sayılması önemlidir. Günlük fetal hareket sayısı 10'un altındaysa USG ve nonstres test (NST) ile ileri inceleme yapılmalıdır. Diabet kontrol altında ise, uzmanların çoğu 32. GH'ye kadar rutin NST önermezler. Kan glukoz değerleri kontrol altında olmayan PGDM olgularında, 28. GH'den itibaren haftada iki kez NST çekilmesi önerilmektedir.

Gestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Yönetim

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

Gestasyonel diyabet tedavisi diyet, egzersiz ve gerektiğinde insülin tedavisinden oluşur. Diyet ilk basamak tedavidir. Diyet tedavisi ile kan glukozu istenen sınırlarda tutulamadığında insülin rejimine geçilir.

GDM, PGDM'ye göre gebeliğin daha geç dönemlerinde tanı almaktadır. Genellikle 24-28. GH'ler arasında yapılan tarama ve sonrasında yapılan tanı testleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda olası fetal ve anneye ilişkin sorunlar bilindiği takdirde, zamanında önlem almak daha kolay olacaktır.

GDM'li gebelerde tedavinin temeli diyettir. Bu tedavinin amaçları; insüline olan periferik doku cevabını arttırarak, bu sayede:

- 1) Hem anne, hem de bebek için gerekli ve yeterli besini sağlamak
- 2) Glukoz düzeyini normal sınırlarda tutmak
- 3) Açlık sonucu oluşabilecek ketozisi önlemektir.

Günlük alınan kalorinin %35-40'ının karbonhidratlardan oluştuğu bir diyet uygulandığı takdirde, karbonhidrat kısıtlamasının maternal glukoz seviyesini düşürdüğü, anne ve fetusa ilişkin komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (47,48). ADA, karbonhidrat kısıtlamasını önermesine karşılık, ACOG diyetinde karbonhidrat kısıtlamasını desteklememektedir, eğer kısıtlanacaksa da %33'den fazla kalori kısıtlaması yapılmaması gerektiğini belirtmektedir (7). 2007 yılında düzenlenen GDM Konferansında alınan kararlara göre,

- Açlık kan şekerinin 90-99 mg/dl arasında
- Yemekten 1 saat sonra kan şekerinin 140'ın altında veya 2 saat sonra 120-127 mg/dl'nin altında tutulması önerilmektedir.

(49)

Gebelik sırasında egzersiz yapılması, GDM olmayan olgularda da önerilmektedir. GDM olgularında ise egzersiz daha da önem kazanmaktadır. Yapılan

bir araştırmada yalnız diyet tedavisine kıyasla egzersiz ve diyet tedavisi ile daha düşük glukoz konsantrasyonlarının elde edildiği gsterilmiştir (50). Egzersizin glukoz seviyesine etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır.

Egzersiz ile annedeki glukoz seviyesi dűřer, karaciğerde glukoz yapımı ve klirensi düzenlenir. Özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler önerilir.

Gestasyonel diyabet tedavisinde kullanımı herkesçe kabul edilen fetusa ilişkin morbiditeyi azaltan tek ilaç insülidir. Oral antidiyabetik ilaçlar daha önceleri konjenital malformasyonlara neden olduğu düşüncesiyle kullanılmazken, son zamanlarda sulfonilüre grubundan olan *gliburide*'in plasentayı geçmediği ve fetus açısından güvenli olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur. (51,52) İlk üçayda kullanımı önerilmemektedir. Halen gebelerde kullanımı için eldeki çalışmalar yeterli olmayıp ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (53). Metformin ise, plasenta geçişinin yüksek olması nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Yapılan bir çalışmada metforminin, fetal dolaşımda maternal dolaşımdan daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir. (54)

İnsülinin hangi olgularda, ne sıklıkla ve hangi dozda uygulanması gerektiği net değildir. İnsülin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki hedefler fetal makrozominin ve neonatal komplikasyonların engellenmesidir.

Diyet ve egzersiz ile kan glukoz düzeyleri 2007 GDM Konferansı kriterlerine uygun şekilde düzeltilemezse, gerekli insülin dozu uygulanmalıdır. Lispro, aspart, regular ve NPH, gebelikte güvenli olduğu bilinen insülin çeşitleridir. Glarjin insülin ise, uzun etkili olması nedeniyle maternal hipoglisemide uzamaya yol açabilir, bu nedenle gebelikte kullanım pek önerilmemektedir.

Eğer açlık hiperglisemisi var ve postprandial glisemi yoksa yatmadan önce 0.2 ünite/kg/gün orta etkili NPH dozu ile tedaviye başlanır. Eğer sadece postprandial glukoz seviyeleri yüksekse, yemek öncesi kısa etkili insülinler (her 10 gr karbonhidrata 1 ünite insülin olacak şekilde) verilebilir. Eğer hem açlık, hem de postprandial glukoz yüksekse, tip 1 diyabetiklerde olduğu gibi günde dört kere regular ve gece 1 ünite NPH insülin uygulanmalıdır (55).

Diyabetik gebeliklerin önemli komplikasyonlarından olan ölü doğum özellikle tedavi edilmeyen gestasyonel diyabet olgularında görülebilen bir komplikasyondur. Fetal hareketlerin anne tarafından izlemi ve fetal kardiyotokografi bu gebeliklerde intrauterin ölümü azaltmak amacıyla önerilmektedir. Eğer hareketlerde bir azalma olursa veya nonstress test (NST)'de nonreaktif grafik izlenirse biyofizik profili yapılmalıdır. Fetal izlem diyabetin kontrol altında olup olmadığına ve tedavide insülinin kullanılıp kullanılmadığına göre değişir. Diyabeti regüle olmayan, vasküler hastalığı olan ve sigara kullananlarda NST izlemine 28. haftada başlanır ve sıklığı haftada iki kezdir. İnsülin kullanan GDM'lerde 32-36. haftalar arası haftada bir kez, bu haftalardan sonra haftada iki kez önerilir ve amnion sıvı indeksi ölçümü eklenir. Diyetle regüle GDM'de haftalık NST ölçümleri 36. haftada başlar. Antepartum testler fetusun sıkıntıda olduğunu gösteriyorsa veya akut fetal distress varsa doğuma karar verilir. Akut fetal distress bulguları yoksa, fetal akciğer olgunlaşmasının değerlendirilmesi için amniosentez ile fosfatidil gliserol tayini yapılabilir. (56,57).

Doğum zamanlaması ile temel kaygı, diyabetik anne bebeklerinin maturiteye geç ulaşması ve RDS riskinin yüksek olmasıdır. Bu risk glisemik kontrol düzeyi ile yakındır ilgilidir. Glisemik kontrolü iyi sağlanmış gebeliklerde bu risk ortadan kalkmakta ve RDS riski 38. GH'de diyabetik olmayan gebeliklerdekine eşitlenmektedir. Piper JM ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 37. GH'den sonra hiçbir RDS olgusuna rastlanmamıştır (58). Buna dayanarak, diyabetle komplike olan gebeliklerde, akciğer olgunlaşmasına yönelik testlerin 35-37 arası düşünülen doğumlar için gerekli olduğu söylenebilir.

Ek bir risk yoksa ve glisemik kontrol sağlanmışsa, fetal gelişim normale (makrozomi yoksa) doğum eyleminin spontan başlaması beklenebilir. Distosiyi önlemek amacıyla 37. GH civarında doğum induksiyonu yapılması yaklaşımı, fetüsün akciğer olgunlaşmasının yetersiz olabilmesi nedeniyle pek kabul görmemektedir. Buna karşılık, vasküler hastalığı olanlarda eğer hipertansiyon kötüleşirse veya fetal büyüme geriliği varsa termden önce doğum gerçekleştirilmelidir.

Lurie S tarafından yapılan bir çalışmada, komplike olmayan GDM olgularında 40. haftadan sonra doğum yapan kadınlar ile beklenen doğum tarihinden önce elektif doğum yapan olgularda perinatal sonuçlar, sezaryen oranları ve omuz distosisi sonuçları karşılaştırılmış; anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Aynı çalışmada 40. GH'nin üzerinde doğum yapan olgularda vajinal doğum oranı %75.8 olarak saptanmış ve 40 GH'den önce elektif indüksiyondan kaçınılması ve spontan doğumun beklenmesi gerektiği savunulmuştur (59).

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

GDM tek başına sezaryen veya 38. haftadan önce doğurtulma endikasyonu değildir (60). 38. haftadan sonra sezaryen oranında azalma olmaksızın fetal makrozomi riskinde artış mevcuttur. Diyabeti kontrol altında olmayan ve makrozomisi olanlarda doğum indüksiyonu 38. haftada düşünülebilir (5). Makrozomiden şüphelenilirse veya serviks prostaglandinlere cevap vermiyorsa sezaryen düşünülmelidir. Sezaryenle doğum anneye ilişkin morbidite ve mortalite ile ilişkili ve pahalı bir yöntem olsa da, travmatik doğum riskini azaltacağından tercih edilmektedir. Diyabetik gebeliklerde fetüs orantısız bir büyüme sergiler, gövde ve omuzlar kafaya göre daha fazla gelişir. Bu durum omuz distosisi ve brakial pleksus yaralanmasına yol açabilir. ACOG 4500 gr üzerindeki olgularda kalıcı brakial pleksus hasarı riskinde artış olduğundan sezaryen ile doğumu önermektedir (61).

GDM ve PGDM olgularında erken doğum riski artmıştır. Bu hastalarda tokolitik ajan olarak beta-mimetiklerin kullanımı hiperglisemiye neden olabileceğinden, ilk seçilecek tokolitik ajan magnezyum sülfat olmalıdır.

Son olarak GDM olguları, doğumdan en az 6 hafta sonra annenin kan şekeri profili yeniden değerlendirilmelidir (62). Gebeliğinde GDM tanısı alan kadınlar, bundan sonraki dönemde diyabet gelişimi konusunda bilgilendirilmelidir. Bu konuda yapılan çalışmalar bu hastaların 5-16 yıl içinde %17-63 arasında değişen oranlarda diyabet tanısı aldığını ortaya koymuştur (63).

Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusundan salgılanan ve dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipokindir, metabolik sendromda anahtar rol oynar. (64)

Plazmada 2-30 µg/ml seviyesinde bulunur. Adiponektin anti-enflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiabetojenik bir proteindir. Yağ hücresinden esas olarak salınımı organize eden insülidir. Adiponektinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlenmesinde katkıda bulunmaktır. Adiponektin globüler ve kollajen komponentlerden oluşur. Sentezlendikten sonra trimer şekline döner, son olarak 4-6 trimer içeren polimer halini alır. Hem trimer, hem de polimer şekline dolaşımında rastlanırken, monomer yapı dolaşıma katılmaz. Adiponektinin globular kısmı, dizilimi hariç, yapısal olarak TNF- α 'ya çok benzer. Adiponektinin hem bütün, hem de globular yapısı biyolojik olarak aktif kabul edilir ve 2 şekline benzer aktivite gösterip göstermediği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Lökosit elastaz, adiponektin ve globular yapıyı birbirinden ayırır. Ayrılan bu kısım tekrar trimerize olabilir iken polimerize olamazlar. Böylece aktive olan lökositlerin, mekanizması tam olarak açıklanmasına karşın, adiponektin biyoaktivitesini düzenlediği kabul edilmektedir. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponektin düzeylerinde artış olmamaktadır. Aksine, obezlerdeki adiponektin düzeyleri düşük ve anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri tip 2 diabetes mellitus hastalarında anlamlı olarak azalmıştır. İnsülin direnci durumu ile düşük adiponektin düzeyleri arasındaki bağlantı açık değildir. Ancak, obez hastalarda "beyaz yağ dokusundan" (white adipose tissue=WAT) salgılanan TNF-alfa adiponektin üretilmesini ve salgılanmasını baskılar. (65)

Diğer taraftan adiponektin TNF- α üretim ve aktivitesini azaltır. Endotoksin indüksiyonu yapılan farelerde, makrofaj kaynaklı TNF- α düzeyleri adiponektin ile düşürülmüştür. Aynı zamanda, IL-6'yı azaltması ve diğer anti-inflamatuvar özelliğe sahip olan IL-10 indüklemesi ve IL-1 reseptör antagonisti olması adiponektinin anti inflamatuvar etkisini göstermektedir. Adiponektinin bu etkileri NF- κ B inhibisyonu ile açıklanabilir. Dolaşımında kollajenlerden I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz.

Endotelyal adhezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) ile ilişkiyi tetikler. Adiponektin, endotelyal adheziv molekülü olan ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)-1 aktivitelerini anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponektin, resistin ve visfatin gibi insülin etkinliğini düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonlarında salgılanmasını düzenler. (66)

Adiponektinin kollojen yapısındaki kısmı, kompleman faktör C1q, sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D, mannoz bağlayıcı protein ile aynı ailedendir. Bu özelliklerinden dolayı bir lipopolisakkarid (LPS) olan endotoksine yüksek afinite ile bağlanır. Bu etkiden dolayı endotoksemideki etkinliği, anti-inflamatuvar özelliğinden çok LPS olan ilişkisine bağlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gebe polikliniği ve Perinataloji Bilim Dalı'nda 12 Mart 2005 ve 26 Şubat 2006 tarihleri arasında değerlendirilen 274 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız öncelikle anabilim dalı akademik kurulunda tartışılıp kabul edildikten sonra İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi "Etik Kurul" onayının alınmasını takiben Bilimsel Araştırma Fonu desteği ile yürütülmüştür (proje no: T4-151206). Çalışma ileriye dönük bir çalışma olarak düzenlenmiştir. Çoğul gebelik ve doğumsal anomalili bebek hikayesi olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Gebelik haftası, son adet tarihine ve erken USG ölçülerine göre hesaplandı. Takip edilen gebelerin yaş, kilo, boy, vücut kütle indeksi (VKİ), özgeçmiş, soygeçmiş, gravida, parite, HbA1c değerleri ve tarama testi sonuçları kaydedildi.

Çalışma grubundaki gebelerin tamamından diyabet tarama testleri yapılmadan önce 24-28 gebelik haftasında bir kez kuru tüpe 10 ml venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve hedeflenen olgu sayısına ulaşana dek, aynı anda incelenmek üzere -80°C'de bekletildi. Yeterli olgu sayısına ulaşıncaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda "serum adiponektin" düzeyleri ölçüldü.

Olguların tümünde 24-28 gebelik haftaları arasında GDM tarama ve tanı testleri yapıldı. Tek aşamalı 2 saatlik 75 gr OGTT testi uygulanan gebe sayısı 125 idi. Test sonucu ADA'nın kriterleri dikkate alınarak (AKŞ: 95 mg/dl, 1. saat:180 mg/dl ve 2. saat:155 mg/dl) 2 veya üzeri değer pozitifliğinde GDM kabul edildi. 2 aşamalı tarama-tanı testi uygulanan gebe sayısı 149 idi. 50 gr OGTT sonrası ADA ve ACOG kriterlerine göre 1. saat kan glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak kabul edildi. Tarama testi pozitif olanlara tanı testi 3 günlük standart diyet (günlük en az 250 gr karbonhidrat alımı) sonrası uygulandı. 12-16 saatlik açlık sonrası kan örnekleri saat 8:00'den itibaren 0., 1., 2. ve 3. saatlerde alındı. 100 gr OGTT'de Carpenter ve Coustan'ın kriterleri (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) dikkate alınarak 2 veya daha fazla pozitif değeri olanlara GDM tanısı koyuldu. Gebelerin hepsinde tarama yapıldığı anda HbA1c düzeyleri ölçüldü.

Uygulanan testler sonucu GDM tanısı koyulan gebelere diyetisyen konsultasyonu istendi ve değerlendirildikten sonra uygun diyete başlandı. Diyet ile kan şekeri düzeyi kontrol altına alınamayan gebelerde diyabet polikliniği kontrolü altında insülin tedavisi başlandı. Gebelerin takip aralıkları , 30. gebelik haftasına kadar aylık, 30-36. gebelik haftalar arasında iki haftada bir, 36. gebelik haftasından doğuma kadar haftalık yapıldı.

Serum Adiponektin Düzeyi Ölçümü: Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) esasına dayalı kit (Human adiponectin assaypro catalog no: EA2500-1) ile ölçüldü. Adiponektin düzeyleri; mikrogram/ml ($\mu\text{g/ml}$) birimiyle verildi.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11,5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenler için Student t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ olması anlamlı kabul edildi. ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri ile duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan hesaplamaları yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 274 gebe dahil edildi. 216 gebede gestasyonel diabet tespit edilmezken 58 gebede gestasyonel diyabet tanısı koyuldu. Olgularımızın %54,4'ünde (n=149) iki aşamalı test, %45,6'sında (n=125) tek aşamalı 75 g OGTT uygulandı. Bu iki grup arasında yaş, gravida, multiparite, anneye ilişkin kilo ve vücut kütle indeksi, testin uygulandığı gebelik haftası açısından farklılık saptanmadı.

İki aşamalı test grubunun 31'inde (%20,8) GDM tespit edilirken, tek aşamalı test grubunun 27'ünde (%21,6) GDM tespit edildi. Toplam 274 hastanın 58'ünde (%21,2) GDM olduğu görüldü.

50 gr OGTT tarama testi yapılan 149 gebenin 78 tanesine test negatif çıkarken, 61 gebede pozitif çıktı. Pozitif çıkanlara yapılan 100 gr OGTT tanı testinde ise 21 tanesinde GDM tanısı koyuldu. 10 hastanın ise 1. saat kan şekeri değeri 200 mg/dl olması sebebiyle doğrudan GDM tanısı konuldu. Toplamda iki aşamalı test uygulanan 31 hastada GDM gözlenirken 118 gebede GDM ekarte edildi. Tek aşamalı testte ise 27 gebede GDM saptanırken 98 gebe normal olarak bulundu.

Yapılan testler sonucunda GDM tespit edilen ve edilmeyen gebeler arasında 24-28. GH arasında bakılan serum adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak ileri derece anlamlı farklılık saptandı. GDM'li gebelerin adiponektin düzeyleri 12.1 ± 5.6 $\mu\text{g/ml}$ iken, GDM olmayanların adiponektin düzeyleri $17,1 \pm 6.6$ $\mu\text{g/ml}$ olarak bulundu ($p=0,0001$). HbA1c değerlerine bakıldığında GDM negatif olan grupta HbA1c değeri $4,86 \pm 0,54$ iken GDM pozitif olan grupta serum HbA1c değeri $5,39 \pm 0,52$ olarak tespit edildi. ($p < 0,0001$) (Tablo 4)

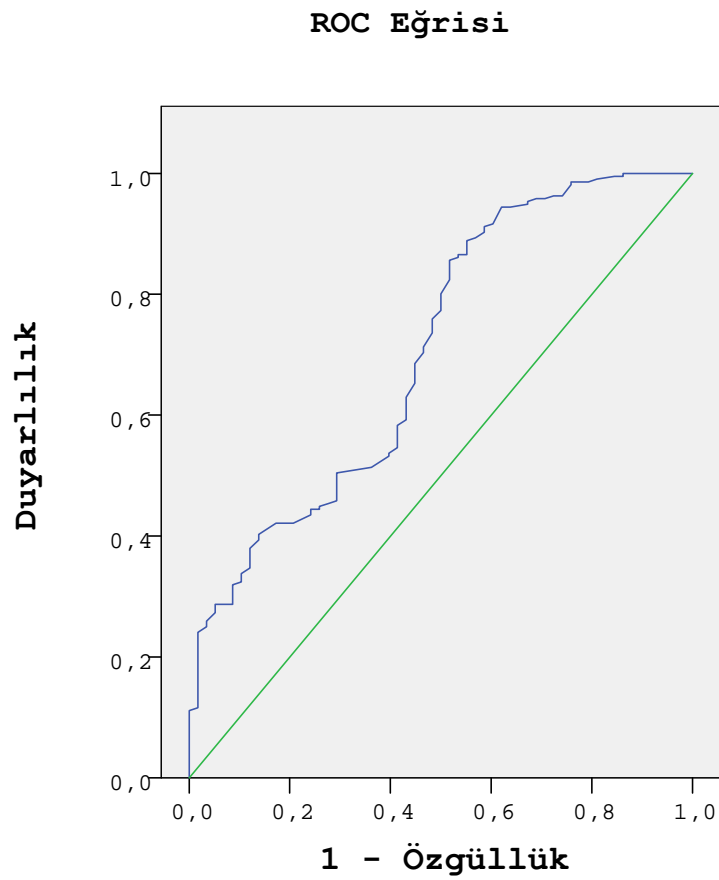
Tablo 4: GDM tanısı koyulan ve normal bulunan olgularda serum adiponektin ve HbA1c düzeylerinin dağılımı

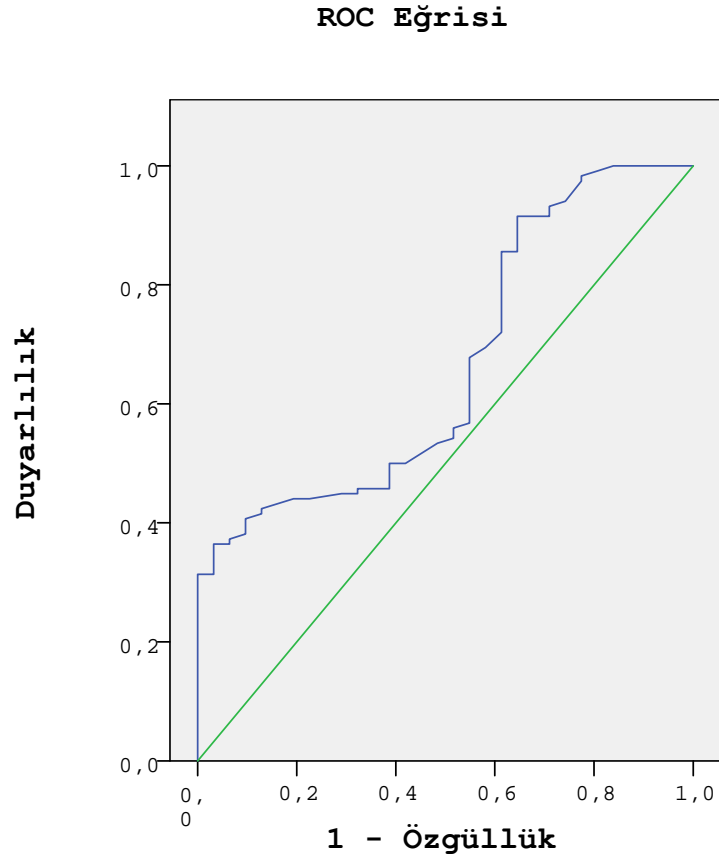
	<i>Normal</i>	<i>GDM</i>	p
Olgu sayısı (n)	216	58	
Adiponektin (microg/ml)	17.1 ± 6.6	12.1 ± 5.6	0,0001
HbA1c	$4,86 \pm 0,54$	$5,39 \pm 0,52$	0,0001

p< 0,05: Anlamlı
GDM, *gestasyonel diabetes mellitus*.

Adiponektin düzeyleri incelendiğinde 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerde ortalama değerinin $11.4 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$, normal bulunan olgularda ise $16,8 \pm 6.0 \mu\text{g/ml}$ olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p: 0,0001$). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde serum adiponektin seviyesi $12.8 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ iken normal bulunan olgularda $17.3 \pm 7,1 \mu\text{g/ml}$, ($p: 0,001$) idi.

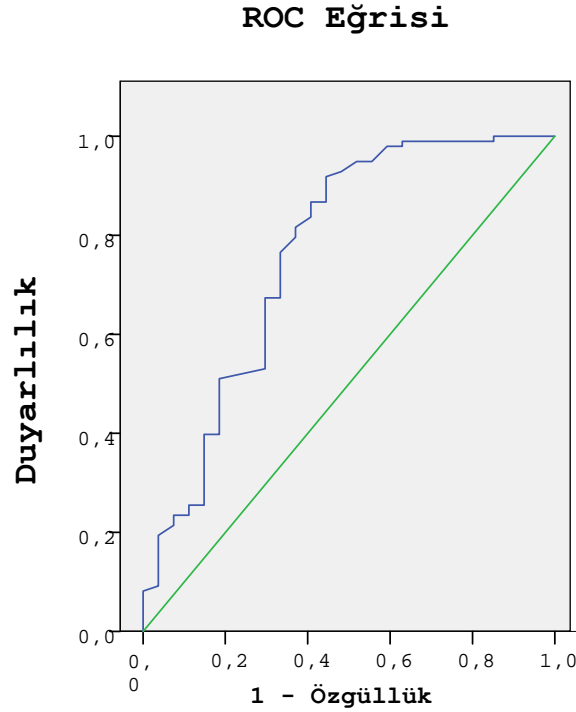
Grafik 1: Tüm olgulardaki serum adiponektin değerlerinin dağılımı



Grafik 2: 75 gr OGTT uygulanan gebelerin serum adiponektin değerlerinin dağılımı

—

Grafik 3: 50/100gr OGTT uygulanan gebelerde serum adiponektin değerlerinin dağılımı



274 hastaya uygulanan OGTT testi sonucu gebelerdeki adiponektin seviyeleri baz alınarak çizilen roc eğrisi sonucu eğri altında kalan (area under the curve-AUC) hesaplandı ve sonuçta AUC:0.706 olarak tespit edildi. Eşik değer adiponektin için 10.4 $\mu\text{g/ml}$ alındı. Duyarlılık %86 iken özgüllük %50 olarak saptandı. Bu hesaplama tek aşamalı ve iki aşamalı gruba ayrı ayrı uygulandı. 75 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için AUC değeri 0,764, 50/100 gr-OGTT adiponektin ilişkisi için AUC değeri 0,665 bulundu. Eşik değer adiponektin için yine 10.4 $\mu\text{g/ml}$ alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT- adiponektin için duyarlılık %86, özgüllük %60 iken, iki aşamalı 50/100 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için ise duyarlılık %85, özgüllük %40 olarak hesaplandı. Eşik değer değiştirildiğinde duyarlılık ve özgüllük de değişmektedir. (Tablo 5) Eşik değer 5,6 $\mu\text{g/ml}$ olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14 olarak hesaplandı. Eşik değer 27 $\mu\text{g/ml}$

olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bu bağlamda bu verilere dayanılarak adiponektin düzeyi 5,6 µg/ml'nin altında olan tüm hastalara GDM tanısı koyulabilir, adiponektin düzeyi 27 µg/ml'nin üzerinde olan tüm hastalarda GDM olmadığı söylenebilir. Çalışmamızda adiponektin düzeyi 5,6 µg/ml'nin altında olan 8, 27 µg/ml'nin üzerinde olan 25 hasta bulunmaktaydı.

Tablo 5. Adiponektin ölçümlerinde eşik değerlere göre duyarlılık ve özgüllük oranları

≥ ise pozitif (a)	Duyarlılık	1 - Özgüllük	≥ ise pozitif (a)	Duyarlılık	1 - Özgüllük	≥ ise pozitif (a)	Duyarlılık	1 - Özgüllük
4,000	1,000	1,000	11,550	,773	,500	19,450	,329	,103
4,200	1,000	,983	11,650	,759	,483	19,550	,324	,103
4,350	1,000	,966	11,800	,750	,483	19,650	,319	,086
4,500	1,000	,948	12,000	,745	,483	19,750	,315	,086
4,750	1,000	,914	12,150	,741	,483	19,850	,287	,086
5,100	1,000	,897	12,250	,736	,483	20,150	,287	,052
5,400	1,000	,879	12,350	,713	,466	20,800	,278	,052
5,600	1,000	,862	12,450	,704	,466	21,250	,273	,052
6,050	,995	,862	12,550	,685	,448	21,350	,259	,034
6,450	,995	,845	12,650	,671	,448	21,550	,255	,034
6,600	,991	,810	12,800	,662	,448	22,000	,250	,034
6,750	,986	,793	12,950	,657	,448	22,350	,241	,017
6,850	,986	,776	13,100	,653	,448	22,450	,236	,017
7,150	,986	,759	13,300	,630	,431	22,900	,227	,017
7,450	,981	,759	13,450	,616	,431	23,450	,222	,017
7,550	,963	,741	13,900	,593	,431	23,800	,218	,017
7,750	,963	,724	14,400	,583	,414	24,150	,213	,017
8,000	,958	,707	14,550	,565	,414	24,400	,208	,017
8,150	,958	,690	14,750	,551	,414	24,600	,199	,017
8,250	,954	,672	15,000	,546	,414	25,050	,194	,017
8,400	,949	,672	15,150	,537	,397	25,450	,176	,017
8,550	,944	,638	15,250	,532	,397	25,550	,171	,017
8,650	,944	,621	15,350	,514	,362	25,650	,162	,017
8,800	,917	,603	15,500	,505	,293	25,900	,148	,017
9,000	,912	,586	15,650	,495	,293	26,200	,139	,017
9,150	,907	,586	15,950	,477	,293	26,400	,134	,017
9,250	,903	,586	16,250	,472	,293	26,600	,125	,017
9,350	,894	,569	16,350	,463	,293	26,750	,116	,017
9,450	,889	,552	16,450	,458	,293	27,050	,111	,000
9,550	,880	,552	16,650	,454	,276	27,400	,106	,000
9,650	,875	,552	16,850	,449	,259	27,550	,102	,000
9,900	,870	,552	17,000	,444	,259	27,750	,083	,000
10,150	,866	,552	17,150	,444	,241	28,100	,079	,000
10,250	,866	,534	17,350	,440	,241	28,400	,074	,000
10,350	,861	,534	17,550	,435	,241	28,600	,069	,000
10,450	,856	,517	17,700	,421	,207	28,800	,046	,000
10,550	,847	,517	18,050	,421	,172	29,100	,032	,000
10,650	,843	,517	18,350	,403	,138	29,450	,028	,000
10,750	,838	,517	18,500	,394	,138	30,100	,023	,000
10,850	,833	,517	18,650	,380	,121	30,650	,019	,000
11,050	,824	,517	18,800	,366	,121	30,800	,014	,000
11,250	,801	,500	19,000	,352	,121	31,400	,009	,000
11,350	,792	,500	19,150	,347	,121	33,850	,005	,000
11,450	,782	,500	19,300	,338	,103	35,900	,000	,000

TARTIŞMA

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur. GDM'nin bir çok toplumda %5'in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal mortalite oranında 4 kat artışa neden olduğu dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmemektedir. (67) GDM gebelerin yaklaşık %3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir. (68,69)

Ülkemizde yayınlanan GDM insidansları %1,23-%6.6 arasında bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda GDM oranı %21,1 olarak bulundu, saptanan bu yüksek oranın hasta popülasyonuna, kurumumuzun riskli gebelikler açısından referans merkez olmasına bağlandı.

GDM taramasında tek ve iki aşamalı testlerin belirleyicilik oranları arasında (sırasıyla %21,6 ve %20,8) farklılık bulunmadığı belirlendi.

GDM olgularında en belirgin fetal komplikasyon makrozomi ve buna bağlı gelişen obstetrik sorunlardır. Sereday ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gebelik komplikasyonu olarak makrozomi seçilerek; 50 g, 100 g, 75 g glukoz yükleme testlerinin duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmış, en duyarlı yöntemin 50 g yükleme olduğu saptanmıştır. 75 g testinin en yüksek seçiciliğe sahip olduğu bulunmuş, bunu 100g testinin takip ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada iki aşamalı testlerin, antenatal takiplerine devam etmeyen gebeler olabileceği düşünüldüğünde dezavantajlı olacağı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında 75 g yükleme testinin tercih edilebileceği belirtilmiştir (70).

Son yıllarda obezite dışında glukoz iç dengesinin sağlanmasında adiponektin ve leptinin etkileri üzerinde durulmaktadır (71,72).

Yapılan klinik çalışmalar gebelikte ilişkili maternal leptin konsantrasyonu artışının gebeliğin ikinci yarısında gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemiye bağlı artmış adiposit leptin sentezine bağlı olduğunu düşündürmektedir (73).

Gestasyonel diyabetli gebelerde anneye ilişkin adiponektin düzeyini araştıran çalışmalarda adiponektin düzeyindeki değişikliklerin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu saptanamamıştır.

Çalışmamızda GDM'lu gebelerin 2. trimester maternal adiponektin düzeyi 12,1 µg/ml iken GDM olmayan gebelerin adiponektin düzeyi 17,1 µg/ml olarak bulunmuştur (p: 0,0001). Tek aşamalı ve iki aşamalı testleri ayrı ayrı incelediğimizde 75 gr OGTT ile GDM saptanan gebelerin düzeyinin 11.4±6.0 µg/ml, saptanmayanların ise 16,8±6.0 µg/ml olduğunu gördük. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,0001). İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde serum adiponektin seviyesi 12.8±5.3 µg/ml iken GDM saptanmayanlarda 17.3±7,1 µg/ml idi (p: 0,001). Eşik değer adiponektin için 10.4 µg/ml alındı. Duyarlılık %86 iken, özgüllük %50 olarak saptandı. Bu hesaplama tek aşamalı ve iki aşamalı gruba ayrı ayrı uygulandı. 75 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için AUC değeri 0,764, 50/100 gr-OGTT adiponektin ilişkisi için AUC değeri 0,665 bulundu. Eşik değeri adiponektin için yine 10.4 µg/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT-adiponektin için duyarlılık %86, özgüllük %60 olarak hesaplandı. İki aşamalı 50/100 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için ise duyarlılık %85, özgüllük %40 olarak hesaplandı.

Bununla beraber, eşik değer 5,6 µg/ml olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14 olarak hesaplandı. Eşik değer 27 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bu bağlamda çalışmamızdaki verilere dayanılarak adiponektin düzeyi 5,6 µg/ml'nin altında olan tüm hastalara GDM tanısı koyulabilir, adiponektin düzeyi 27 µg/ml'nin üzerinde olan tüm hastalarda GDM olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi 5,6 µg/ml'nin altında olan 8, 27 µg/ml'nin üzerinde olan 25 hasta bulunmaktaydı.

Nicelik yerine niteliksel ölçüm de yapılabilir, yani test sonucu sayısal değer yerine pozitif veya negatif olarak verilebilir. Eşik değer 10,4 µg/ml olarak alınır ve duyarlılığın %86 olduğu düşünülürse, bu durumda 49 (tüm hastaların %18,2'si) hastaya tanı koyulabilecek ve OGTT uygulanmasına gerek görülmeyecek, 9 (tüm hastaların %4,2'si) hasta ise GDM olmasına rağmen tanı koyulamayacaktır.

Weerakiet ve ark. (74) tarafından 359 tekiz gebe üzerinde yapılan araştırmada, adiponektin için eşik değer 10 µg/ml olarak alındığında, duyarlılık %91, özgüllük %31, PPV %56 olarak saptanmıştır. Bu çalışmadaki olgularda, bu eşik değere göre GDM tanısı koyulursa çalışmaya katılan tüm gebelerin %27'sine tanı

koyularak OGTT yapılmasına gerek kalmayacaktı. Buna karşılık tüm olguların %8,3'ü GDM olmalarına rağmen gözden kaçırılacaktı.

Adiponektin GDM'in erken tanısını sağlamak amacıyla kullanılabilir. Lain ve ark. (75) tarafından yapılan ileriye dönük bir çalışmada 59 gebeden oluşan bir grup kadında ilk trimesterde adiponektin düzeylerine bakılmıştır. Daha sonra bu gebelerde GDM taraması yapılarak adiponektin değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta GDM gelişen gebelerde ilk trimester adiponektin değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($4.3 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık $6.9 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$).

Yapılan bir çalışmada, gestasyonel diabetes taraması yapılan kadınlarda adiponektin ile glukoz düzeyleri arasında negatif korelasyon (ters orantılı olduğu) saptanmıştır. Aynı çalışmada anne yaşı ve vücut kütle endeksinin, glukoz tolerans testinin yanlış pozitif sonuç vermesi için bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Glukoz tolerans testinde yanlış pozitiflik saptanan kadınlarda düşük adiponektin düzeyleri ileri yaş veya vücut kütle endeksinin yüksek olmasına bağlıdır. (76) İleri anne yaşı ve vücut kütle endeksi gestasyonel diabetes ve tip 2 DM için risk faktörüdür. İleri anne yaşı ve vücut kütle endeksi düşük adiponektin düzeyleri ile ilişkili gibi görünmektedir (77).

Worda ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada gestasyonel diabetes bulunan kadınlarda adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, erken gebelikte görülen hipoadiponektineminin gestasyonel diabetes riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (79).

Tsai ve ark. (80) tarafından yapılan bir çalışmada 24-31 gebelik haftaları arasındaki 253 gebede 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Glukoz toleransı normal olan 219 kadın, gestasyonel diabetes olan 3 kadın ve çocukları üzerinde araştırma yapılmıştır. Yemek öncesi anneden kan örnekleri alınarak adiponektin, glukoz, insülin, c-peptit, serbest yağ asidi ve kan lipid düzeyleri araştırılmıştır. Oral glukoz yüklemesinden 1 ve 2 saat sonra kan örnekleri alınarak plazma glukozu, insülin ve c-peptit konsantrasyonlarına bakılmıştır. Sonuçta, normal glukoz toleransı olan kadınlara kıyasla gestasyonel diabetesli kadınlarda plazma adiponektin konsantrasyonlarının anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.014$). Anne yaşı, vücut kütle endeksi (gebelik öncesi ve kan örnekleme sırasında) ve plazmadaki serbest yağ asidi düzeylerinin, normal glukoz toleransı olan

gebelere kıyasla gestasyonel diabetli gebelerde anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde anneye ilişkin adiponektin düzeyleri ile gestasyonel diabetin anlamlı şekilde korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($p=0.043$), ancak gebelik öncesi anneye ilişkin vücut kütle indeksi ve plazma serbest yağ asidi düzeylerine göre düzeltildiğinde korelasyonun zayıfladığı tespit edilmiştir ($p=0.116$). Glukoz toleransı normal olan grupta anneye ilişkin adiponektin konsantrasyonları ile açlık plazma insülini, açlık c-peptit, açlık c-peptit/açlık glukozu oranı, 2. saat glukoz düzeyleri, triasilgliserol ve maternal VKİ arasında negatif korelasyon; yüksek yoğunluklu lipoprotein konsantrasyonu ile pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. GDM grubunda anneye ilişkin adiponektin düzeylerinin doğum ağırlığı ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan gebelik ortasındaki hipoadiponektineminin GDM riskinde artış ile ilişkili olabileceği sonucu çıkarılabilir. (80)

Naruse ve ark. (81) tarafından yapılan bir çalışmada, gebelerde serum adiponektin düzeylerinin gebe olmayan kadınlara göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu düşüklüğün, normal gebelik seyrinde görülen hematokrit azalmasında olduğu gibi hemodilüsyona bağlı olabileceği kanıtlanmıştır. Diğer taraftan, serum leptin düzeyleri hematokrite göre düzeltildikten sonra gebe olmayan gruba kıyasla gebelerde serum leptin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda serum leptin düzeylerinin gebelik boyunca arttığı gösterilmiştir. (82, 83). Naruse ve ark. tarafından yapılan çalışmada leptin ve adiponektin konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Bu durum, serum adiponektin konsantrasyonunun vücuttaki yağ dokusunun miktarı veya plasentanın varlığından daha az etkilendiğini, hemodilüsyon veya reseptör miktarında artış veya gen ekspresyonunda değişiklikler gibi diğer faktörlerden daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

Worda ve ark.'nın yaptığı çalışmada GDM görülen 20 kadın ve normal gebeliği bulunan 21 kadın karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada GDM olgularının ortalama yaşı 34.3, normal gebelerinki ise 29.4 olarak hesaplanmıştır ($P < .001$). Çalışma sonucunda GDM olgularında plazma adiponektin düzeylerinin GDM görülmeyen gebelere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. ($5827 \pm 1988 \mu\text{g/ml}$ 'ye karşılık $8085 \pm 3816 \mu\text{g/ml}$; $P = .02$). Plazma adiponektin

düzeylerinin, oral glukoz tolerans testinde gözlenen plazma glukoz konsantrasyonlarıyla negatif korelasyon gösterdiği ($r > -0.38$; $P < .04$), gestasyonel yaş ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir ($r = 0.36$; $P = .03$). (78)

Çalışmamızda adiponektin üzerine çıkan sonuçlar literatür bulgularını destekler nitelikte gestasyonel diyabetli gebelerde de anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda “serum adiponektin düzeyinin” gestasyonel diyabetin tanı ve tarama aşamasında kullanılabilir bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Gestasyonel diyabetin saptanmasında tek aşamalı 75 gr OGTT iki aşamalı test kadar anlamlı bulunmuştur.

SONUÇ

1. *Gestasyonel Diabetes Mellitus*'lu gebelerde serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak sağlıklı gebelerden düşük bulunmuştur.
2. Gestasyonel diyabetin tanı ve taraması için kullanılan tek aşamalı 75 gr OGTT ve iki aşamalı 50 gr/100 gr OGTT arasında Gestasyonel Diyabet saptama oranları açısından fark bulunmamıştır.
3. Çalışmamız sonucunda 75 gr OGTT'de gestasyonel diyabet taramasında güvenle kullanılabileceği kanısına varılmıştır.
4. Tüm gebeler için eşik değer adiponektin için 10.4 µg/ml alındığında duyarlılık %50 iken özgüllük %86 olarak saptandı. Bu hesaplama tek aşamalı ve iki aşamalı gruba ayrı ayrı uygulandı. 75 gr OGTT-adiponektin eşik değer adiponektin için yine 10.4 µg/ml alındığında tek aşamalı 75 gr OGTT- adiponektin için duyarlılık %86, özgüllük %60 iken, iki aşamalı 50/100 gr OGTT-adiponektin ilişkisi için ise duyarlılık %85, özgüllük %40 olarak hesaplandı.
5. Eşik değer 5,6 µg/ml olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14 olarak hesaplandı. Eşik değer 27 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı.
6. Serum HbA1c değerlerine bakıldığında 216 hastadan oluşan normal grupta HbA1c değeri 4,86±0,54 iken 58 hastadan oluşan GDM pozitif olan grupta serum HbA1c değeri 5,39±0,52 olarak tespit edildi. İki grup arasında HbA1c değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi.

ÖZET

Amaç: *Gestasyonel diabetes mellitus* (GDM) tanı ve taramasında serum adiponektin seviyesinin öneminin irdelenmesi.

Yöntem: İleriye dönük olgu-kontrollü çalışmamızda, 24-28 gebelik haftasındaki 274 gebenin 125'ine 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve 149'una 50/100 gr OGTT uygulanarak aynı zamanda maternal "adiponektin" düzeylerine bakıldı. Tüm gebelerin takip ve doğum bilgileri kaydedildi. Uygulanan testler sonucu GDM tanısı koyulan gebelerle kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 50/100 gr OGTT grubundaki 149 gebeden 31'inde (%20,8), 75 gr OGTT grubundaki 274 gebeden 27'ünde (%21,6) GDM tespit edildi. OGTT sonucunda GDM tespit edilen ve edilmeyen gebeler arasında 24-28. GH arasında bakılan serum adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. GDM saptanan ve saptanmayan gebelerin adiponektin düzeyleri sırasıyla 12.1 ± 5.6 $\mu\text{g/ml}$ ve 17.1 ± 6.6 $\mu\text{g/ml}$ bulundu (p: 0,0001). 75 gr OGTT ile GDM saptanan ve saptanmayan gebelerde adiponektin düzeyi sırasıyla 11.4 ± 6.0 $\mu\text{g/ml}$ ve 16.8 ± 6.0 $\mu\text{g/ml}$ idi. (p:0,0001) İki aşamalı test ile GDM saptanan gebelerde serum adiponektin seviyesi 12.8 ± 5.3 $\mu\text{g/ml}$, GDM saptanmayanlarda 17.3 ± 7.1 $\mu\text{g/ml}$, (p:0,001) idi. Eşik değer adiponektin için 10.4 $\mu\text{g/ml}$ alındığında 75 gr OGTT grubunda adiponektinin duyarlılığı %86, özgüllüğü %60; 50/100 gr OGTT grubunda adiponektinin duyarlılığı %85, özgüllüğü %40 olarak hesaplandı. Ortalama serum HbA1c değeri 216 sağlıklı ve 58 GDM'li gebede sırasıyla 4.86 ± 0.54 ve 5.59 ± 0.52 olarak tespit edildi. (p <0,0001)

Sonuç: GDM'li gebelerde serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak sağlıklı gebelerden düşüktür. GDM'nin saptanmasında tek aşamalı 75 gr OGTT iki aşamalı test kadar anlamlıdır. Serum HbA1c değerlerine bakıldığında iki grup arasında HbA1c değeri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, adiponektin, oral glukoz tolerans testi, HbA1c

ABSTRACT

The Value of Serum Adiponectin Level Measurements in Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus

Aim: To evaluate the value of serum adiponectin level measurements in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM).

Material and methods: 274 pregnant patients between 24-28 gestational weeks were investigated prospectively. 75 g and 50/100 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in 125 and 149 pregnant women, respectively. Maternal adiponectin levels were measured and antenatal follow-up and birth records of these patients were investigated. The results of GDM and control groups were compared.

Results: GDM was detected in 31 of 149 (20,8%) women in 50/100 g OGTT group and in 27 of 125 (21,6%) women in 75 g OGTT group. Between 24-28 gestational weeks maternal serum adiponectin levels of women with and without GDM were significantly different. Maternal adiponectin levels were 12.1 ± 5.6 $\mu\text{g/ml}$ and $17,1 \pm 6.6$ $\mu\text{g/ml}$ in patients with and without GDM, respectively ($p: 0,0001$). In 75 g and 50/100 g OGTT groups, maternal serum adiponectin levels in women with and without GDM were 11.4 ± 6.0 $\mu\text{g/ml}$ and $16,8 \pm 6.0$ $\mu\text{g/ml}$; and 12.8 ± 5.3 $\mu\text{g/ml}$ and $17.3 \pm 7,1$ $\mu\text{g/ml}$, respectively. If cut-off value was selected as $10,4$ $\mu\text{g/ml}$ the sensitivity and specificity was 86% and 60%; and 85% and 40% in 75 g and 50/100 g OGTT groups, respectively. HbA1c level was $5,59 \pm 0,52$ and $4,86 \pm 0,54$ in women with and without GDM, respectively ($p < 0,0001$).

Conclusion: Adiponectin levels are significantly lower in patients with GDM compared to healthy pregnant women. Single step OGTT is as accurate as the two steps OGTT in diagnosing GDM. HbA1c levels are significantly higher in patients with GDM.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, adiponectin, oral glucose tolerance test, HbA1c

KISALTMALAR

ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization)
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GLUT 1	: Glukoz tansporter 1
HCS	: Human koryonik samatomamotropin
HPL	: Human plasental laktojen
IDDM	: İnsuline bağımlı diabetes mellitus
MDA	: Malondialdehit
µg/ml	: mikrogram/ml
NDDG	: Ulusal diyabet veri grubu
NIDDM	: İnsuline bağımlı olmayan diabetes mellitus
NPV	: Negatif prediktif değer
NYHA	: NewYork Heart Association
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PDGM	: Pregestasyonel diabetes mellitus
RDS:	: Solunumsal güçlük sendromu (Respiratuvar distres sendromu)
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi

KAYNAKLAR

1. Russell MA, Carpenter MW, Coustan, DR Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Clinical Obstetrics and Gynecology Volume 50, Number 4, 949–958, 2007
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84
3. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1): S88-90
4. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003; 326-338
5. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*, 21th ed. McGraw-Hill 2001;1360-1377
6. Uludağ S, Gezer A. Gebelik Diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi*. 2005;1 (2): 55-61
7. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *ACOG Practice Bulletin* 30. *Obstet Gynecol* 2001;98: 525–38.
8. Passa P, Vague P. Diabetes and Pregnancy, *Diabete Metab*. 1990; 16: 113-185.
9. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R ads. WB Saunders Co. 4th ed., N. J. Philadelphia, 1999: 964-995.
10. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999; 48: 834-838.
11. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl1: S5-S10
12. Expert Comitee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert comitee on the diagnosis and the classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 1): S4-S19.

13. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6: 6A
14. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action.
15. Lain, KY.; Catalano, PM Metabolic Changes in Pregnancy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology*. 50(4):938-948, 2007
16. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J obstet Gynecol* 1991;165: 1667.
17. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji ‘temel ve klinik’*Kologlu S (ed) Medical Network, 1’nci baskı Ankara 1996;5: 501-512.
18. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2: 83-8
19. Barros LF, Yudilevich DL, Jarvis SM, et al: Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 1995;16: 623
20. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP: Glucose transporter expression and distribution in the human placenta throughout gestation and in intrauterin growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1554
21. Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldana HA ve ark, The human placental lactogen genes: Structure, function, evolution and transcriptional regulation. *Endocr Rev* 12:316, 1991)
22. Corbacho AM, Martinez DLE, Clapp C, Roles of prolactin and related members of prolactin/growth hormone/placental lactogen family in angiogenesis. *J Endocrinol* 173:219, 2002
23. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000 Apr;13(4):343-56.
24. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 22 (Suppl 1): 512, 1999b

25. Sheffield JS, Casey BM, Lucas MJ, Rezai K, McIntire DD, Leveno KJ: Gestational Diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv*: 6: 6A, 1999
26. Bartha JL, Martinez –Del-Fresno P, Comino-Delgado R: Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 182: 346, 2000
27. Metzger BE. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop –Conference on Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21 (2): 161-167
28. Weiss PAM, Haeusler M, Kainer F, Purstner P, Haas J: Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationship between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1998, 178: 830
29. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. *ACOG Technical Bulletin*. Washington, DC 1994.
30. Catalano PM, Avallone DA, Drago BS, Amini BS: Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 874
31. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28: 1039-1057
32. Forsbach-Sa´nchez G, Tamez-Pere´z HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy Review Article. *Archives of Medical Research* 36 (2005) 291–299
33. Yogev Y, Xenakis EMJ, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004: 191, 1655-60
34. Assche FAV, Diabetes and Pregnancy, In: *Textbook of Perinatal Medicine*, 2nd edition, Ed: A Kurjak, FA Chervenak, 2006, ISBN: 1-84214-333-6, s.2060-6
35. Moley KH. Hyperglycemia induces apoptosis in preimplantation embryos through cell death effector pathways. *Nat Med* 1998; 4: 1421

36. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics*. Jan 1990;85(1):1-9.
37. Reece AE, Homko CJ. Why do diabetic women deliver malformed infants? *Clin. Obstet. And Gynecology* 2000;43 (1): 32-45
38. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaides KH. Effect of delivery on fetal erythropoietin and blood gases in pregnancies with maternal diabetes mellitus. *Fetal Diagn Ther*. 1995 May-Jun;10(3):141-6.
39. Pietryga M,; Brazert J,; Wender-Oe'gowska E,; Biczysko R; Dubiel,M; Gudmundsson, S, Abnormal Uterine Doppler Is Related to Vasculopathy in Pregestational Diabetes Mellitus, *Circulation*. 2005;112:2496-2500.
40. Jovanovic L. Medical Emergencies in the patient with diabetes during pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2000;29 (4): 771-787
41. Maly A, Goshen G, Sela J, Pinelis A, Stark M, Maly B Histomorphometric study of placental villi vascular volume in toxemia and diabetes. *Hum Pathol*. 2005 Oct;36(10):1074-9.
42. Hod M. Gestational diabetes mellitus: is it a clinical entity?. *Diabetes Rev*. 1995;3: 603-613
43. M. Maresh. Screening for gestational diabetes mellitus. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2005) 10, 317-323
44. McFarland MB, Langer O, Fazoni E, Trylovich CG, Kobes CG: Anthropometric and body composition differences in large for gestational age, but not appropriate-for-gestational age infants of mother with and without diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Invest*. 7: 231, 2000
45. Kenzel W, Misselwitz B: Unexpected fetal death during pregnancy-a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 110 (Suppl): 86-92, 2003
46. Langer O, Yogev Y, Brustman L, Rosenn B Is there a relationship between severity of gestational diabetes (gdm) and pregnancy outcome in insulin- and glyburide-treated patients

47. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA: The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 91: 600–604, 1998.
48. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A. et al: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications (Technical Review). *Diabetes Care* 2002; 25: 148–198
49. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:S251-S260.
50. Jovanovic L. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 415
51. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:1134–1138, 2000.
52. Coustan DR, Pharmacological Management of Gestational Diabetes *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2):S206–S208, 2007
53. Gonzalez J. Management of diabetes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol*. 2002;45 (1): 165-169
54. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. May 2005;83(5):1575-8.
55. Jovanovic L. Role of diet and insulin treatment of diabetes in pregnancy. *Clinical Obstet. Gynecol*. 2000;43 (1): 46-55
56. Landon M. Diabetes Mellitus and other endocrine diseases. Normal and problem pregnancies by Gabbe S. 1996: 1037-1060
57. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43: 87-98

58. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med.* 1998;7: 148-53
59. Lurie S. Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatal* 1992;9: 484
60. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2004;37: 293– 298.
61. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546 –9.
62. 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* 2002;25 (Suppl. 1): S5–S20.
63. Kjos SL Postpartum care of woman with diabetes. *Clin. Obstetrics and Gynecology* 2000;43 (1): 75-86
64. Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci.* 2008 Jun 6. [Epub ahead of print]
65. Meier CA, Thalmann S. [White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis], *Bull Acad Natl Med.* 2007 Apr-May;191(4-5):897-908; discussion 908-10.
66. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2007;13(36):3676-80.
67. Uludağ S, Gezer A. Gebelik Diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi.* 2005;1 (2): 55-61
68. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84
69. ACOG practice bulletin. Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98: 525-38.

70. Sereday M, Damiano MM, Gonza'lez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003;17: 115–119.
71. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC ve ark. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-1155.
72. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16: 1163–76.
73. Al-Dahhri N, Bartlett WA, Jones AF, Kumar S. Role of leptin in glucose metabolism in type 2 diatetes. *Diabetes Obes Metabol* 2002;4: 147–55
74. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, Vesathada K,Wansumrith S. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol.* 2006 Jul;22(7):362-8.
75. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Feb 13. [Epub ahead of print]
76. Te-Fu Chan, Yi-Ling Chen, Chien-Hung Lee, Fan-Hao Chou, Lee-Chen Wu, Shiang-Bin Jong, Eing-Mei Tsai Adiponectin and glucose levels in women with negative or false positive glucose challenge test, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 129 (2006) 31–35
77. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adiposespecific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79–83.
78. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knofler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120–4.
79. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2306–11.

80. Po-Jung Tsai, Chun-Hsien Yu, Shih-Penn Hsu, Yu-Hsiang Lee, I-Tsan Huang, Su Chen Ho, and Chun-Hong Chu, Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus, *Nutrition* 21(2005) 1095–1099
81. Katsuhiko Naruse, Mineo Yamasaki, Hideshi Umekage, Toshiyuki Sado, Yoshiharu Sakamoto, Hajime Morikawa, Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia, *Journal of Reproductive Immunology*, 65 (2005) 65–75.
82. Highman, T.J., Friedman, J.E., Huston, L.P., Wong, W.W., Catalano, P.M., 1998. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178, 1010–1015.
83. Clapp, J.F., Kiess 3rd, W., 2000. Effects of pregnancy and exercise on concentrations of the metabolic markers tumor necrosis factor alpha and leptin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182, 300–306.

