



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

**ANNE SERUM RESİSTİN VE VİSFATİN DÜZEYLERİNİN
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NİLÜFER TUNÇAY IŞIKKENT**

DÜZCE-2013



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

**ANNE SERUM RESİSTİN VE VİSFATİN DÜZEYLERİNİN
GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. NİLÜFER TUNÇAY IŞIKKENT**

**TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ. DR. AHMET KARATAŞ**

DÜZCE-2013

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanma ve dñzenlenmesinde yardımlarını esirgemeyen tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet KARATAŞ' a, asistanlık eğitimime değerli katkıları olan ve tez çalışmamda yardımcı bulunan Yrd. Doç. Dr. Mustafa ALBAYRAK' a, klinik bilgi ve deneyimlerinden yararlanma imkanı bulduğum hocalarım Prof. Dr. Serdar DİLBAZ, Prof. Dr. Selahattin KUMRU, Yrd. Doç. Dr. Ali YAVUZCAN, Yrd. Doç. Dr. Mete ÇAĐLAR' a

Yaşantımın her anında ilgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili ailem ve asistanlığım süresince bana her zaman destek olan canım eşim Ali IŞIKKENT' e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nilüfer TUNÇAY IŞIKKENT

Düzce-2013

ÖZET

Isikkent NT, Anne Serum Resistin ve Visfatin Düzeylerinin Gestasyonel Diabetes Mellitus ile İlişkisi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, 2013, DÜZCE

Giriş ve Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan değişen derecelerde glikoz intoleransıdır. Patogenezinde özellikle insan plasental laktojeni, kortizol, östrojen gibi steroid hormonlar yanında adipoz dokudan salınan adiponektin, resistin, visfatin gibi yeni moleküllerde suçlanmaktadır. Resistin hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltarak, insülin direnci gelişimine neden olur. Visfatin ise insülin reseptörüne bağlanıp, insülino-mimetik etkiler sergilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda anne serum resistin ve visfatin düzeyleri ile gestasyonel diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2012 - Temmuz 2012 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gebelik takibi nedeniyle başvuran 80 tekiz gebe çalışmaya alındı. Gebelere 24–28. gebelik haftalarında 50 g oral glikoz tarama ve 100 g tanı testi uygulandı. Gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan 40 gebe çalışma grubunu, diyabet yönünden normal olan 40 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Demografik veriler yanında, tüm olgularda serum resistin, visfatin, HbA1c, HOMA-IR ve postpartum 75 g glikoz düzeyleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her iki grup arasında serum resistin ($p=0.071$) ve visfatin ($p=0.194$) düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. GDM grubunda kontrol grubuna göre BMI ($p=0.013$), HOMA-IR ($p=0.019$), HbA1c ($p<0.0001$) ve doğum kilosu ($p=0.037$) değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Postpartum altıncı haftada 75 g glikoz testi sonrası 2(%5) olguda Tip 2 diabetes mellitus, 7 (%20) olguda bozulmuş glikoz toleransı saptandı. Gebelikte ölçülen serum resistin düzeyi, doğum sonrası glikoz intoleransı saptanan olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.012$).

Sonuç: Gestasyonel diabetes mellitus için anne serum resistin ve visfatin düzeylerinin değişmediği gözlemlendi. Gebelikte resistin düzeyi ölçümünün doğum sonrası glikoz intoleransını öngörmeye faydalı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, insülin direnci, resistin, visfatin

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası 2012.04.HD.060).

ABSTRACT (SUMMARY)

Isikkent NT, Association Between the Maternal Serum Resistin, Maternal Serum Visfatin Levels and Gestational Diabetes Mellitus. Duzce University Medical Faculty, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology Obstetrics, 2013, DUZCE.

Introduction: Gestational diabetes mellitus is manifested by variable degrees of glucose intolerance diagnosed after 20 weeks of pregnancy. Adipose tissue derived hormones adiponectin, resistin, visfatin are thought to play role in the pathophysiology besides the counter regulatory anti-insulin steroid hormones such as placental lactogen, cortisol and estrogen. Resistin causes insulin resistance by decreasing cellular glucose uptake and insulin sensitivity. However, visfatin displays insulinomimetic activity by binding to insulin receptors. In this study, we aimed to investigate the association between the maternal serum resistin and maternal visfatin levels and gestational diabetes. **Materials and methods:** 80 women with singleton pregnancies attending to Duzce University Hospital Obstetrics outpatient clinic for routine obstetric care were included in the study between the January 2012 – July 2012. Women were screened and diagnosed by 50 g screening test and 100g diagnostic test between the 24-28th gestational weeks. 40 women diagnosed with gestational diabetes mellitus and 40 non-diabetic women constituted the study and control groups, respectively. Groups were compared for maternal serum resistin and visfatin levels, HbA1c, HOMA-IR, and postpartum 75 g OGTT. **Results:** Mean serum resistin (p=0.071) and visfatin (p=0.194) levels statistically similar between the groups. However, mean BMI (p=0.013), HOMA-IR (p=0.019), HbA1c (p<0.0001) and birth weight (p=0.037) values were significantly in gestational diabetes group compared to controls. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance were detected in 2(5%) and 7(20%) women, respectively with 75 g glukoz tolerans test performed at postpartum 6th week. Resistin levels in pregnancy were found higher in women with postpartum glucose intolerance compared to women with no postpartum glucose intolerance(p=0.012).**Conclusion:** Maternal serum resistin and visfatin levels were found to be unchanged in gestational diabetes mellitus. Serum resistin measurement during pregnancy may be predictive for postpartum glucose intolerance.**Key words:** Gestational diabetes, insulin resistance, resistin, visfatin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes mellitus.....	2
2.1.1. Diabetes mellitus sınıflandırması.....	2
2.1.1.1. Tip I diabetes mellitus.....	3
2.1.1.2. Tip II diabetes mellitus.....	4
2.1.1.3. Diğer özel diabet formları.....	4
2.1.1.4. Gestasyonel diabetes mellitus.....	5
2.1.1.4.1. Gebelikte karbonhidrat metabolizması.....	5
2.1.1.4.2. Gebelikte diabet patofizyolojisi.....	6
2.1.1.4.3. Gebelikte diabetin Sınıflandırması.....	7
2.1.1.4.4. Gestasyonel diabetes mellitus taraması.....	9
2.1.1.4.5. Diabetes mellitusun anne ve fetus için oluşturduğu riskler.....	11
2.1.1.4.6. Gestasyonel diabetes mellitusta tedavi.....	15
3. ADİPOZ DOKUDAN SALINAN ADİPOKİNİNLER	19
3.1. Resistin.....	21
3.2. Visfatin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Çalışma Yeri.....	25
3.2. Çalışma Zamanı.....	25
3.3. Örnekleme Biçimi.....	26
3.4. Laboratuvar Ölçümleri.....	27
3.5. Ultrasonografi Ölçümleri.....	27
3.6. Gruplar.....	27
3.7. Çalışma Şekli.....	27
3.8. İstatistik Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46
8. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	

KISALTMALAR

ACOG	: Amerika Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti
BMI	: Vucut kitle indeksi
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
CRL	: Baş-popo uzunluğu
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetikasit
FDA	: Amerika ilaç ve gıda dairesi
FGR	: Fetal gelişme geriliği
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
HLA	: İnsan lökosit antijen
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance
HPL	: İnsan plasental laktojen
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IDDM	: İnsüline bağımlı diabet
LGA	: Gebelik yaşına göre iri bebek
L/S	: Lesitin sfingomyelin oranı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young
NDDG	: National Diabet Data Grup
NGT	: Normal glikoz toleransı
NIDM	: İnsüline bağımlı olmayan diabet
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
RDS	: Respiratuar distres sendromu
TG	: Trigliserid
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
RDS	: Respiratuar distres sendromu
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein.
WHO	: Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebeliklerin yaklaşık % 5'ini etkileyen bir sağlık sorunudur. GDM, öncesinde diabet öyküsü olmayan bireylerde gebelikte ortaya çıkan değişen derecelerde glikoz intoleransını tanımlar. Gebelikteki diabetin % 90'ının sebebi GDM'dir (1). GDM plasental hormonların annedeki glikoz metabolizması üzerine etkileri sonucu genellikle 24. haftadan sonra ortaya çıkar. Patogenezinde birçok molekül rol oynamaktadır. Bunlar arasında insan plasental laktojeni (HPL), kortizol, growth hormon, östrojen, progesteron gibi hormonlar öne çıkarken, plasentadan insülinaz salgımasının artması ile insülin direncinin görülmesi de rol oynamaktadır. Bunun yanında adipoz dokudan salınan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-6, resistin, visfatin, leptin gibi nisbeten yeni moleküller de patogenezde sorumlu tutulmaktadır (2).

Adipoz doku, enerji kaynağı olması yanında endokrin bir organ olarak da görev yapmaktadır. Yağ dokudan çok sayıda adipositokin salgılanır. Bu adipositokinlerden leptin, TNF- α , IL-6, resistin, visfatin gibi moleküllerin obezite ilişkili inflamasyon ve tip 2 diabetes mellitusa progresyonda metabolik ve immunolojik etkileri vardır (3). Resistin, insülin direnci oluşturan obezite ve Tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili bir hormondur. Resistin hücrelerin glikoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltır ve insülin direnci gelişimine neden olur (4).

Visfatin ise insülin benzeri etkiler göstermektedir. Abdominal obezitesi ve tip 2 diabeti olan insanlarda artmaktadır. İnsülin reseptörüne insülinden uzak bir yerde bağlanır. Hepatositlerden glikoz salgımasını azaltarak periferel dokularda glikoz kullanımını artırır (5). Yapılan çalışmalardan bazıları, GDM'li gebelerde serum resistin ve visfatin düzeylerini, kontrol grubuna göre yüksek bildirirken, diğerleri düşük bildirmektedir (3,6,7,8). Aynı zamanda serum resistin ve visfatin düzeylerinin gebelik sonrası dönemde düştüğü bildirilmiştir (3,6,8).

Bu çalışmada anne serum resistin ve visfatin düzeyleri ile GDM arasındaki ilişkiyi saptamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanması ve/veya insülin etkisinde mutlak veya kısmi eksiklik sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubudur. Diabetin gelişiminde çeşitli patolojik olaylar sorumludur. Bu patolojik olaylarda, pankreasın β hücrelerinin otoimmün harabiyetinden, insülin etkisine direnç ile sonuçlanan anormalliklere kadar çeşitli mekanizmalar rol oynayabilir (9).

Kronik hiperglisemi, vücutta sadece karbonhidrat mekanizmasını değil; yağ ve protein mekanizmalarını da etkiler. Belirgin hiperglisemi sonucunda poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve görme bulanıklığı gibi semptomlar ortaya çıkar (9). Diabetin akut ve hayatı tehdit edici sonuçları ketoasidoz ve non-ketotik hiperosmolar sendromdur. Kronik hiperglisemi büyümede sapmalara ve bazı infeksiyonlara hassasiyetin artmasına da yol açar.

2.1.1. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Diabetes mellitusun ilk sistematik sınıflaması 1979 yılında Ulusal diabet veri grubu (*National Diabetes Data Group*, NDDG) tarafından yapıldı (*National Diabetes Data Group Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance Diabetes 1979;28.1039-57*). Daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization*, WHO) tarafından da benimsenen bu sınıflama; insülin bağımlı (*insulin dependent diabetes mellitus*, IDDM), insülin bağımlı olmayan (*non-insulin dependent diabetes mellitus*, NIDDM), gebeliğe bağlı (*gestasyonel diabetes mellitus*, GDM), malnütrisyona bağlı diyabet ve diğer, olarak beş grupta verilmiştir (9). NDDG / WHO sınıflaması, aradan geçen yıllar içindeki bilgi birikimi sonucu sadece etyolojiye yönelik sınıflama ihtiyacını getirdi. Amerikan Diabet Derneği (*American Diabetes Association*, ADA) 2002 yılında yeni sınıflamayı yayınladı (10) (Tablo 1).

Tablo-1. Diabetes Mellitusun etkenlere göre sınıflaması (10)

I. Tip I Diabetes Mellitus (β -hücre harabiyeti ve insülin yetmezliğine neden olur). A. İmmün aracılı B. Nedeni belli olmayan (İdyopatik)
II. Tip II Diabetes Mellitus (İnsülin yetmezliğinden, insülin salgı kusuruna kadar değişen bir yelpazede olan insülin direnci)

III. Diğer Özel Tipler

- A. β -hücre işlevlerini bozan genetik nedenler
- B. İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler
- C. Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen diabet
- G. İmmün aracılı diabetin nadir şekilleri
- H. Diabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Herhangi bir tipteki DM'li hasta, hastalığın bir döneminde insülin gereksinimi duyabilir. Bu durum hastalığın sınıflandırılmasını etkilemez.

2.1.1.1. Tip I Diabetes Mellitus

İmmün kaynaklı diabet: Pankreasın β -hücrelerinin otoimmün harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Hastalarda otoimmün belirteçler olarak α hücre oto antikorları ve insülin otoantikorları saptanabilir. β -hücre harabiyeti, HLA ile ilişkilidir ve genetik veya çevresel faktörlere bağlı olabilir. β -hücre harabiyet hızı değişkendir. Bebeklikte ya da erişkin dönemde, açlık hiperglisemisi veya ketoasidoz ile saptanabilir (9).

İdiopatik diabet: Tip 1 diabetin bazı formlarının bilinen hiçbir nedeni yoktur. Bu formun kalıtsal olduğu düşünülmektedir. HLA ve otoimmünite ile ilişkisi yoktur.

2.1.1.2. Tip II Diabetes Mellitus

Diabetin bu formu, insülin direnci olanları ve kısmi insülin eksikliği bulunanları ifade etmek için kullanılır. Bu hastalar genelde obezdir. Obezite de insülin direncine yol açar. Ketoasidoz nadir görülür. Diabetin kronik komplikasyonları için risk altındadırlar. İnsülin seviyeleri normal veya yüksektir. Kilo verme insülin direncini azaltır. GDM geçirmiş olanlarda ve hipertansiyonu, dislipidemisi bulunanlarda daha sık görülür. Genetik yatkınlık vardır, ancak tam olarak aydınlatılamamıştır (9).

2.1.1.3. Diğer bazı özel diabet tipleri

B-hücre fonksiyonunda genetik defektler: Diabetin bazı formları β -hücre fonksiyonunda monogenetik defektlerden kaynaklanır. Bu formdaki diabette hiperglisemi genellikle 25 yaştan önce ortaya çıkar. Bunlara “*maturity-onset diabetes of the young (MODY)*” adı verilir. Fizyopatolojisi insülin fonksiyonu normal veya minimal defektli iken insülin sekresyonundaki bozukluktur. 12. kromozomda genetik defekt saptanmıştır, otozomal dominant kalıtılır.

İnsülin etkisinde genetik defektler: Hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden şiddetli diabete kadar değişebilir. Çok nadirdir. Bu kadınlarda virilizasyon, polikistik overler, akantozis nigrikans olabilir.

Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreasta yaygın harabiyet yapan olaylar, diabete yol açabilir. Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas kanseri bunlardan bazılarıdır.

Endokrinopatiler: Growth hormon, kortizol, glukagon ve epinefrin gibi bazı hormonlar insülinin etkisini antagonize eder. Bu hormonların aşırı salgılanması diabete neden olabilir.

İlaç ve kimyasal maddelere bağlı diyabet: Vacor (fare zehiri) ve pentimidin gibi toksinler intravenöz verildiklerinde β -hücrelerde kalıcı harabiyet yaparlar.

Enfeksiyonlar: Konjenital rubella, koksakivirüs B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak gibi bazı virüsler β - hücre harabiyeti yaparak diyabet geliştirebilir.

İmmün kaynaklı diyabetin nadir formları: Stiff-Man Sendromu santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır. Hastaların çoğunda Glutamik Asit Dekarboksilaz (GAD) antikorları vardır. Hastaların üçte birinde diyabet gelişir. SLE ve diğer otoimmün hastalıklarda da diyabet gelişebilir.

Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar: Down sendromu, Klinifelter sendromu, Turner sendromu gibi genetik hastalıklarda diyabet gelişebilir.

2.1.1.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da ilk kez gebelik sırasında tanı konan glikoz tolerans bozukluğudur. İnsidansı tam olarak bilinmemektedir (11). Toplumlar arasında değişmekle beraber ADA'ya göre insidansı % 4'tür. Ülkemizde % 3-5 oranında görüldüğü bildirilmektedir (12). Postpartum dönemde ise % 10-50 olguda Tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir. GDM tanı ve tedavisini atlamak gebelikte morbidite ve mortalite artışına neden olur.

2.1.1.4.1. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişimlerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerji sağlayabilmektir. İlk trimesterde depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetüsün ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glikoz seviyesi daha düşüktür. Bu düşüş ortalama 15 mg/dl kadardır. Post-prandiyal glikoz düzeyleri ise daha yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik direncin artmasıdır. İlk trimester, glikoneogenezin, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir. Gebeliğin ikinci yarısında katabolik faz gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glikoz ve aminoasitler fetusa saklanır. İnsülin rezistansından sorumlu olan HPL, progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glikoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar gebeliğin diabetojen bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Bunların yanında; adipoz dokudan salınan TNF- α , resistin, visfatin, adiponektin gibi nisbeten yeni moleküller de sorumlu tutulmaktadır (2). Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen post-reseptör düzeyinde bir bozukluğa bağlıdır (13). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tesbit edilmiştir (14).

Diabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda GDM oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (15, 16)

Annenin artmış yağ depoları, egzersiz kısıtlanması ve artmış kalori alımının da glikoz intoleransına katkısı vardır.

2.1.1.4.2. Gebelikte Diabet Patofizyolojisi:

Diabetik gebelerde perinatal morbidite ve mortalitenin artışında direkt rol oynayan etken maternal hiperglisemidir. Maternal hiperglisemi, kolaylaştırılmış difüzyonla glikozun fetusa geçişinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye, fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetal büyüme ve makrozominin yanı sıra

fetal akciğerde alveol tip 2 hücrelerinden surfaktan yapımını azaltarak, akciğer matürasyonunda gecikme ve Respiratuar distres sendromu (RDS) görülmesinde artışa neden olur. İlk trimesterde maternal hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar anormal organegenezise yol açabilirler. Hiperglisemi diyabetin en önemli komplikasyonu olan nöropati ve anjiopatinin oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar.

Hiperglisemi sonucunda non-enzimatik yoldan proteinler glikolize olur ve sonuçta glikolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir (17, 18). Ayrıca hiperglisemi kanda platelet agregasyonu ve aglutinasyonunu artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller damarda trombüs oluşumunu kolaylaştırır (19, 20).

HbA1c: Kan glikoz yoğunluğu normali aşarsa, glikoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz hemoglobinde β zincirindeki valin aminoasitine bağlanır. Bu glikoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 2-3 ay önceki plazma glikoz değerleri hakkında bilgi verir. Ayrıca diabetik gebelerde insülin cevabı C-peptid immün reaktivitesi ölçülerek de hesaplanabilir. C-peptid, insülin α ve β zincirleri bağlar. Bu peptid insülinle birlikte eşit miktarda sentezlenir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir. Fetal doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Hızlı ve güvenilir bir testtir.

Normal HbA1c değeri % 4-6 arasındadır. % 6 'dan küçük değerler kan glikoz düzeyinin iyi seyrettiğini gösterir. % 6 ve üstü değerler izlemeye alınmaktadır. % 6.5 ve üstü değerler ise, diabet kabul edilip diabet açısından ileri tetkiklerle desteklenmelidir.

Homeostasis Model Assesment of Insülin Resistance (HOMA-IR): HOMA-IR yaklaşık 10 yıl önce ortaya konmuş bir yöntemdir. Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımı ile, β hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası, açlık kan glikoz seviyeleri ve açlık insülin düzeyleri ölçümü yapılır. HOMA-IR düzeyinin 2.5'in üzerinde olması insülin direncini gösterir. Bu yöntemde,

HOMA-IR: Bazal insülin ($\mu\text{U}/\text{mL}$) x açlık glikoz (mg/dL) / 405

formülü ile insülin duyarlılıkları hesaplanır.

2.1.1.4.3. Gebelikte Diabet Sınıflaması:

Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonların varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White diabetikleri sınıflandırmış ve bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. White sınıflaması hamilelik süresince obstetrik komplikasyonlar açısından yüksek risk altındakileri tesbit etmekte yüksek prediktif değeri olduğundan yaygın kabul görmüştür. Amerika obstetrik ve jinekoloji cemiyeti (*American College Obstetrics and Gynecologic*, ACOG) 1986 da bu sınıflandırmayı önermiştir (21).

Tablo 2. Gebelikte Diabette Modifiye White sınıflaması (ACOG 1986)

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	2. saat tokluk şekeri	Tedavi
A1	Gestasyonel	< 105 mg/dL	< 120 mg/dL	Diyet
A2	Gestasyonel	≥ 105 mg/dl	≥ 120 mg/dL	İnsülin
Sınıf	Başlangıç yaş (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
B	>20	<10	Yok	İnsülin
C	10-19	10-19	Yok	İnsülin
D	<10	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Belirgin retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp	İnsülin

Bu sınıflamada GDM tanısı alanlar glisemi derecelerine göre iki alt gruba ayrılır. Açlık kan şekeri 105 mg/dL'nin altında ve 2. saat tokluk kan şekeri 120 mg/dL'nin altında olanlar A1 sınıfını, açlık kan şekeri 105 mg/dl ve üzerinde olanlar ve/veya 2. saat tokluk kan şekeri 120 mg/dL eşit ve büyük olanlar A2 sınıfını oluşturur. GDM tanısı alanların sadece % 15'inde açlık kan şekeri düzeyleri yüksektir. Sınıf B ve sonrası pre-gestasyonel diabet tanısı alan

hastaların sınıflandırmasıdır. Sınıf A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında da intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıplar artar (22-25).

Amerikan diabet birliği ise altta yatan patogeneze yönelik sınıflandırma önermektedir. Bu durumda gebelik döneminde diabeti şu şekilde sınıflandırmaktadır.

Tablo 3. Gebelik döneminde diabet sınıflaması (ADA)

1.Pre-gestasyonel diyabet (Gebelik öncesi başlayan DM)
a) Tip I DM (İnsülin bağımlı)
b) Tip II DM (İnsülin bağımlı olmayan)
2. Gestasyonel diabetes mellitus

Gerek pre-gestasyonel DM ve gerekse GDM gebelik sırasında birçok soruna yol açar. Normal popülasyonda da görülen bazı gebelik komplikasyonları özellikle White D, F, R, H, T gibi kronik komplikasyonlar çıkmış diabetiklerde daha sık görülür ve daha ağır seyredir. Sınıf A1 GDM; morbidite ve komplikasyonların en az ve en hafif derecelerde beklendiği grubu oluşturur. Annede ve fetusta morbiditeyi artıran bu sorunlar metabolik, gestasyonel ve fetal olarak üç grupta toplanabilir.

2.1.1.4.4 Gestasyonel Diabetes Mellitusda Tarama

Gestasyonel diabetes mellitus taraması hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de dünyada tartışma konusudur. GDM için tanı ve tarama testleri gebeliğin 24 - 28. haftasında yapılır. Bu haftalarda tarama yapılmasının amacı diyabetojenik etkilerin bu haftada ortaya çıkması ve anne ve bebekte görülebilecek etkileri tedavi etmek için yeterli zaman olmasıdır (12).

Dünyada GDM taraması için birçok test kullanılır. Kimlerde tarama yapılacağı ise tartışma konusudur. Bunlar arasında en çok kullanılan risk faktörlerine göre taramadır. Risk faktörleri belirlenir ve gerekli hastalara yapılır.

Risk faktörleri

1. Yaş > 25
2. Beden kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) >25 ya da >27
3. GDM sık görüldüğü etnik köken
4. Birinci derece yakınlarında GDM ya da Tip II DM öyküsü

5. Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
6. Polikistik over sendromu
7. Hipertansiyon varlığı

Daha az kabul görmüş risk faktörleri arasında ise annenin kendi doğum ağırlığının 2500 gramdan daha düşük olması, önceki makrozomik bebek öyküsü ve gebelikte polihidramnios varlığı sayılabilir (26).

Sadece risk faktörleri olan hastalara tanı testlerini uygulamanın, GDM'si olan bazı hastaların atlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Çünkü GDM'si olan hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır (27). Bu nedenle risk faktörlerine göre tarama pratikte çok sık kullanılmamaktadır.

Amerika obstetrik ve jinekoloji cemiyeti tüm gebelerin hikâye, klinik risk faktörleri veya laboratuvar testlerinden herhangi biri ile taranmasını önermektedir. Bununla birlikte Amerika, Kanada ve İngiliz diyabet dernekleri ise biyokimyasal tarama önermektedir (28). Tarama için en sık kullanılan test 50 g OGTT'dir.

50 gram GTT günün herhangi bir saatinde ve açlık durumuna bakılmaksızın yapılır. Hastaya 50 g glikoz içirildikten bir saat sonra venöz plazma glikozu ölçülür. Birinci saat serum glikozu 200 mg/dL ve üzerinde olması durumunda direkt GDM tanısı koydurur. Birinci saat serum glikozunun 140 mg/dL ve üzerindeki değerlerde ise üç saatlik 100 g tanı testi yapılır. 50 g OGT sonucunda birinci saat glikoz değerinin cutt-off değeri 130-135 mg/dL'ye indirmek GDM tanısını % 10 artırır (12). Fakat cutt-off değerini azaltmak yanlış pozitif sonucu artıracaktır.

100 g OGTT üç günlük karbonhidrattan bol diyet alımı (150 mg/gün) ve 8-12 saatlik açlık sonrası yapılır. Açlık kan şekeri alındıktan sonra, gebenin 100 g glikozu 300 ml su ile 5 dakikada içmesi önerilir. Daha sonra birinci, ikinci ve üçüncü saatlerde serum glikoz düzeylerine bakılır. Test bittikten sonra rebound hipoglisemiyi önlemek için hastaya bir şeyler yemesi önerilir. OGTT'de iki değer yüksek olması ile GDM tanısı konulur. Değerlerden herhangi birinin yüksek olması durumunda ise bozulmuş glikoz toleransı tanısı konulur. Tek değer yüksek olduğunda bile makrozomi riski artmaktadır

Amerika Birleşik Devletlerinde GDM tanısı için iki tanısal kriter kullanılır. Bunlar NDDG ve Carpenter Couston kriterleridir (29,30). ACOG her iki kriterin de kullanılmasını desteklemektedir.

Tablo 4. GDM tanısı için 100 gr tanı kriterleri.

	Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
C & C	95 mg/dL	180 mg/dL	155 mg/dL	140 mg/dL
NDDG	105mg/dL	190mg/dL	165 mg/dL	145 mg/dL

C & C: Carpenter Couston, **NDDG:** National Diabetes Data Group

100 g OGTT'nin tekrarlanılabilirliği düşüktür ve katı test kuralları hastayı zorlar. GDM tanısında 2 aşamalı test yerine 75 g GTT kullanılarak ta tek basamakta tanı konulabileceği bildirilmektedir (12). WHO bu testi önermektedir. 75 g OGTT tanısında ADA'nın önerdiği glikoz düzeyleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. GDM tanısı için 75 g tanı kriterleri

	Açlık	1. saat	2. saat
ADA	95 mg/dL	180 mg/dL	155 mg/dL

Ayrıca GDM tanısı alan gebelere postpartum ilk vizitte 75 g OGTT yapılmalıdır. Postpartum dönemde bu hastaların % 2 -14'ünde Tip 2 diabetes, % 3-35' inde bozulmuş glukoz toleransı yada bozulmuş açlık glikozu tesbit edilir. Çeşitli yayınlarda bu hasta grubunda 5 yıl içerisinde % 10-50 oranında Tip 2 diabetes geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle hastalar uzun dönemde takip edilmelidir (12).

2.1.1.4.5. Diabetin anne ve fetüste oluşturduğu riskler

Gestasyonel DM için tarama ve tanı testlerinin amacı erken tanı koyarak kan şekerlerinde olabilecek yükselmelerin anne ve fetüste yol açabileceği komplikasyonları önlemektir (12).

2.1.1.4.5.1. Maternal komplikasyonlar

Gestasyonel DM' li gebeler, preterm doğum, infeksiyöz komplikasyonlar, amnion sıvı anormallikleri ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır.

Diabet ile komplike gebeliklerde ve özellikle pre-gestasyonel DM olan kadınlar gebelikte akut ve kronik bazı komplikasyonlar gelişmesi açısından da risk altındadır. Akut komplikasyonlar hipoglisemi ve hiperglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise nöropati,

retinopati, nefropatidir. Diabetlilerde olan vasküler komplikasyonlar morbiditeye önemli katkıda bulunur. Nefropati ve retinopati ilerleyebilir.

Preeklampsi: Proteinuri gibi vasküler komplikasyonları olan diabetiklerde sık görülmektedir. Preeklampitik diabetik kadınlarda perinatal mortalite, normotansif gebelere göre 20 kat artmaktadır (31). Diabet ile komplike olan gebelerde preeklampsi sıklığı daha fazladır.

Polihidramnios: Amniyon sıvı miktarının 2000 ml'nin üzerindeki değerler polihidroamnios olarak tanımlanır. Diabetik gebelerin %10-20 sinde (30 kat fazla) görülür. Annede hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi geliştiği ve fetal glikozürinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (32). Polihidramniosu olan gebelerde preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablasyo plasenta riski artmıştır.

Üriner Enfeksiyonlar: Gebelikte glomerül filtrasyon hızı artar. Gebelerde 300 mg/gün glikozüri normaldir. Diabetik gebelerde bu oran daha da artar. Hormonal etkilerle idrar yollarında dilatasyon, glikoz içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol acar. Bu durum bakteri kolonizasyonu için predispozisyon yaratır. Diabetli gebelerde % 20 oranında asemptomatik bakteriüri görülür ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar (33).

Preterm Doğum: Fetal iyilik hali ve maturiteye dair testler yokken, açıklanamayan fetal ölümleri engellemek için diabetiklerde preterm doğum bilinçli olarak uygulanmaktaydı. Günümüzde bu uygulama terk edilmiş olmasına rağmen diabetiklerde hala preterm doğum sıklığı yüksektir ve buna bağlı neonatal morbidite ciddi bir problemdir. Gebelikten önce var olan diabet, preterm doğum açısından bir risk faktörüdür ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar gebeliğin erken sonlandırılmasını gerektirebilmektedir. Eğer akciğer matürasyonu için steroid verilecekse kan glikoz kontrolü bozulacağından kan şekerleri daha sıkı kontrol edilmelidir.

2.1.1.4.5.2. Fetal komplikasyonlar

Yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler diabetik gebeliklerdeki perinatal mortaliteyi azaltmıştır. Anne glikoz düzeyleri sıkı takip edilerek gebelerin glikoz seviyesi normal düzeyde tutularak, iatrojenik RDS oranları azalmıştır. Bütün bu gelişmelere karşın diabetik kadınlardaki perinatal mortalite oranları, halen diabetik olmayanların yaklaşık iki katıdır (34).

Abortus: Diabetik kadınlarda özellikle perikonsepsiyonel dönemde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu dönemde HbA1c değerlerine bakılmalı, eğer yüksekse olgu daha sıkı takip edilmelidir (34).

Konjenital Anomaliler: Genel popülasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pre-gestasyonel aşikar diabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diabetik gebeliklerdeki en önemli perinatal ölüm nedenidir (34). Her sistemde anomaliler görülebilse de diabetik anne bebeklerinde başlıca kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileri görülür. Kaudal regresyon sendromu ise nadir görülen ama diabete özgü bir anomalidir

Makrozomi ve LGA: Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 g üzerindeki fetüsü tanımlar (34). (4500 gr ve üstünü kabul edenler de var). LGA (*large for gestasyonel age*) ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persentilin üstünde olmasıdır (34). Normo-glisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi diabetiklerde üç kat daha fazladır ve bu durum diabetik anne bebeklerindeki birçok morbidite ile ilişkilidir (35, 36). Bu bebeklerde fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normo-glisemik anneleri non-makrozomik bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı kalınlığı artmıştır. Diabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (37). Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsulinemi gibi görünmektedir. Anne glikoz seviyelerinin yaklaşık %80'i fetusta da olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetusları daha fazla insulin sentezlerler. Fetusta insuline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise aynı değişim görülmez. Benzer şekilde diabetik gebelerdeki insulin rezistansı ve hipo-insülinemik durum sonucu annenin aminoasit kullanımı azalmakta ve dolaşımda artmış olan aminoasitlerin fetusa geçerek insülin sekresyonunu uyarması sonucu fetal gelişim hızlanmaktadır

Fetal Gelişme Kısıtlılığı: Daha çok pre-gestasyonel diabetiklerde, mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişmiş gebelerde, uteroplental yetmezliğe bağlı olarak gelişir

İn utero Ex Fetus: Nedeni tanımlanamayan ölü doğumlar aşikar diabet ile komplike olmuş gebeliklerde rastlanan bir durumdur. Bu infantlar tipik olarak yaşına göre büyüktür ve genellikle yaklaşık 35 hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür. İnsidansı %1 civarındadır (38). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle beraber, glikozun fetal eritrositlere

bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glikoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişimlerinden şüphelenilmektedir

Doğum Yaralanmaları: Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmalarına diabetik anne bebeklerinde ve makrozomik bebeklerde daha sık rastlanmaktadır. Diabetik olmayan gebelerde % 0.3 - % 0.5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran diyabetiklerde 2-4 kat daha fazladır (34). Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 g üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diabet mevcutsa 4000 g üzerindeki her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (34).

Yenidoğanın Sorunları

Anne ve yenidoğan bakımındaki modern gelişmelere rağmen diabetik annelerdeki glikoz metabolizmasındaki anormallikler bir takım yenidoğan sorunlarının daha sık görülmesine neden olmaktadır.

Perinatal Mortalite: Perinatal mortalitenin açıklanamayan 2 ana nedeni konjenital malformasyonlar ve fetal ölümlerdir. Fetal ölümlerin açıklanması için öne sürülen teorilerden biri; hiperglisemi sonucunda insülin salgılanmasının artması, artmış insülin salgısı sonrası oksijen kullanımının artarak asidoz oluşturmaktadır. Öne sürülen bir diğer teori fetal polisitemi sonrası artmış platelet agregasyonu sonucunda diabetik anne bebeklerinde tromboz riskinin artmasıdır.

Respiratuar Distres Sendromu (RDS): Normal gebeliklerin % 99'unda 37. gebelik haftasına kadar fetal akciğer maturasyonu tamamlanmış olur. Diabetik gebeliklerde ise 38 haftadan önce akciğer maturasyonunun tamamlandığından emin olunamaz(39). Akciğer maturasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsulineminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsulin, glikokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde etkilemektedir. Fetal akciğer maturasyonunu tespit etmek için kullanılan lesitin/sfingomyelin (L/S) oranının sensitivitesi diyabetiklerde daha düşüktür. Bu yüzden L/S oranı yerine amnion sıvısında fosfotidilgliserol tayini daha güvenilirdir (39). Yakın zamana kadar RDS diabetik anne bebeklerinde en yaygın görülen problemdi. Günümüzde insidansı %31'lerden %3'lere inmiştir. Ancak gene de diabetik anne bebeklerinde 5-6 kat daha sıktır (34).

Metabolik Anormallikler

Hipoglisemi term bir infantın plazma glikoz seviyesinin 35 mg/dl, preterm infantın ise 25 mg/dl'nin altına inmesi olarak tanımlanır. Makrozomik infantlar, kord kanında C-peptid

veya insülin düzeyleri artmış infantlar hipoglisemi için risk altındadır. Hipoglisemi diabetik anne bebeklerinin % 25-40'ında görülmektedir.

Diabetik anne bebeklerinde hipokalsemi insidansı belirgin olarak artmıştır. Neonatal hipokalsemi kalsiyum seviyesinin 7 mg/dl nin altına inmesidir. Hipokalsemi genelde hiperfosfatemi bazende hipomagnezemi ile birlikte görülür.

Diabetik anne bebeklerinde polisitemi ve hiperbilüribinemi de görülebilir. Polisitemi venöz hematokritin % 65'in üzerinde olmasıdır. İntrauterin hipoksinin eritropoetin seviyelerinin artırmasına sekonder olarak geliştiğine inanılır.

Yenidoğanlarda görülen diğer morbiditeler:

Diabetik anne bebekleri hipertrofik kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği gelişme riski altındadır.

2.1.1.4.6. Gestasyonel Diabetes Mellitusta Tedavi

Diabetle komplike gebeliklerde (GDM veya pre-gestasyonel diabet) ana amaç gebelik boyunca ögliseminin sağlanması ve devam ettirilmesidir. Tedavi yaklaşımı diyet, egzersiz, insülin, oral bazı ilaçların ve günlük yakın kan şekeri takibinin yapılmasının kombine edilmesiyle ayarlanır.

Diyet

Gestasyonel diabetes mellitus tedavisinde ilk basamak diyettir. Günlük kalori alımı beden kitle indeksine (BMI) göre hesaplanır. Diyetin üç ana hedefi vardır.

1. Anne ve bebek için gerekli olan besinleri sağlamak.
2. Glikoz düzeyini kontrol etmek.
3. Açlık ketozisini önlemektir.

BODY MASS INDEKS (BMI)

BMI, quetlet indeksi kullanılarak hesaplandı. Buna göre; ağırlık (kg) / boy (m²) formülü kullanılır. BMI'nin 30 kg/m² üzerinde bulunması durumunda obeziteden bahsedilir.

Tablo 6. BMI değerine göre obezite sınıflaması (40).

Kilo	BMI (kg/m²)
-------------	-------------------------------

Düşük kilo	< 18,5
Normal Aralık	18,5 – 24,9
Preobez	25 - 29,9
Obez	> 30,0

BMI 22-25 arasında olan gebeler 30 kkal/kg,

BMI 26-29 arasında olanlar için 24 kkal/kg,

BMI 30'un üzerinde olanlar ise 12-15 kkal/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır (25).

Kalori alımının çok kısıtlanması annede ketozise, bebekte psikomotor geriliğe neden olacağı için önerilmemektedir (30).

Diyet uygulayan GDM'li gebelerin % 75-80'inde kan glikozu normal düzeye geriler (31). Günlük alınan kaloringin % 35-40'ı karbonhidratlardan, % 35-40'ı yağlardan ve %20'si proteinlerden olmalıdır.

Egzersiz

GDM olan gebelere haftada 3 kez 15-30 dk özellikle üst vücut kaslarını çalıştıran egzersizler yapması önerilir. Egzersizle beraber diyet tedavisi alanlarda, yalnız diyet yapanlara göre daha düşük glikoz seviyeleri izlenir. Egzersiz yapılması insülin duyarlılığını artırır, kan şekeri regülasyonunu sağlar.

İnsülin tedavisi

Diyet ve egzersizin kan şekerinin düzenlenmesinde yetersiz kaldığı gebelerde insülin tedavisi kullanılır. Gebelerin % 15'i diyet uygulamasına rağmen insülin tedavisine ihtiyaç duyar.

Vücutta insülin salınımı bazal ve öğün alınımını takiben (prandiyal) olmaktadır. Bu fizyolojiyi taklit etmek üzere öğünlerle uygulanan kısa etkili insülinler ve bazal insülin ihtiyacını karşılamak üzere kullanılan uzun etkili insülinler bulunmaktadır. Günümüzde tedavide rekombinant yolla üretilen insan insülinleri kullanılmaktadır. Etki sürelerine göre insülinler;

1. Kısa etkili (regüler insülin): Regüler insülin, kısa etkili insülinin prototipidir. Etkisinin başlaması 30-60 dakika, zirve etkisi 2-4 saat, etki süresi 5-8 saattir. Etki başlangıç süresi göz önünde bulundurularak yemekten 30 dakika önce yapılması gereklidir. İV kullanılabilen tek insülin tipidir.

2. Kısa etkili analog insülinler: Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. Regüler insüline göre avantajları fizyolojik insülin sekresyonunu daha iyi taklit etmeleri ve daha az hipoglisemiye neden olmalarıdır, dezavantajı ise pahalı olmalarıdır. Kısa etkili analog insülinler insülin aspart ve insülin lisprodur.

3. Uzun etkili analog insülinler: Genetik olarak modifiye edilmiş insülin tipleridir. Nötral Protamin Hagedorn (NPH) insüline göre daha uzun süreli ve pik oluşturmayan bir insülin etkisi sağlarlar. Tedaviye bağlı gelişen hipoglisemi insidansını (özellikle geceleri gelişen) azaltırlar. Uzun etkili analog insülinler detemir ve glargin insülinlerdir.

4. Karışım insülinler: Piyasada farklı insülin tipleri ile önceden hazırlanmış karışım insülin preparatları bulunmaktadır. Bu karışımlar hasta uyumunu kolaylaştırır ve günlük enjeksiyon sayısını azaltırlar

İnsülin tedavisi başlama kriterleri tartışmalıdır. ADA insülin tedavisi başlanmasında serum glikozu eşik değerinin açlık glikoz 105 mg/dl, yemek sonrası birinci saat için 155 mg/dl ve ikinci saat için 130 mg/dl alınmasını önermektedir. Hedeflenen serum glikoz düzeyi ise; açlıkta 95 mg/dl, yemek sonrası birinci saat 140 mg/dl ve ikinci saat 120 mg/dl'dir (31). Ancak bu değerlerin açlık glikoz için 90 mg/dL ve yemek sonrası birinci saat glikoz için 120 mg/dL olarak kabul edilmesi gerektiğini öneren yaklaşımlar da vardır (41).

İnsülin tedavisi başlarken, başlama dozu gebenin o andaki kilosuna ve gebelik haftasına göre belirlenir.

Tablo 7: Gebelik haftasına göre insülin ihtiyacı.

Gebelik haftası	İnsülin ihtiyacı (U/kg)
18. hafta	0,7 U/kg
18-26. hafta	0,8 U/kg
26-36. hafta	0,9 U/kg
36-40. hafta	1 U/kg

U/kg: Ünite / kilogram

Gebelerde insülin tedavisinde kısa etkili (kristalize insülin) ve orta etkili (NPH) insülin kullanılmaktadır. İnsülin lispro ve insülin aspartatın gebelikte kullanımı FDA tarafından B kategorisine yükseltilmiştir. Uzun etkili analoglarının (glargin ve detemir) gebelikte kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve halen önerilmemektedir.

Oral Anti-diabetik İlaçlar

Kan şekerini kontrol altında tutmaya yarayan oral anti-diabetik (OAD) ajanlar genel olarak insülin sekresyonunu arttırma, insüline duyarlılığı arttırma veya karbonhidrat absorpsiyonunu azaltma yoluyla etki gösterirler.

Oral anti-diyabetik ilaçlar;

1. Sülfonilüreler: Etki mekanizmaları; Pankreasta ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını kapatarak depolarizasyonu ve insülin sentez ve salınımını artırır.

Birinci Kusak Sülfonilüreler: Tolbutamid, klorpramid, asetoheksamid, *İkinci kusak sülfonilüreler:* Gliburid, glipizid, gliklazid, glibenzopiramid, glimepid gibi ilaçlardır.

2. Biguanidler: Etkileri sülfonilerelerden farklıdır. İnce barsaktan glukoz emilimini azaltır ve yavaşlatırlar, Hepatik glukoneogenezi azaltırlar. Plazma glukagon düzeylerini düşürürler. En sık kullanılan biguanid metformindir. Son dönemde gebelerde kullanılmaya başlamıştır.

3. Alfa glukozidaz enzim inhibitörleri: Etki mekanizması barsakta glukozidaz enzimini inhibe ederek glukozun absorpsiyonunu engellemektir. Akarboz bu grupta bir ilaçtır.

4. Tiazolidion grubu anti-diyabetikler: Troglitazon ve rosiglitazon bu gruptaki ilaçlardır. Hedef hücrelerdeki insülin etkinliğini artırıcı ve hücrelerinde insülin salgısını etkileyerek kan sekerinin regülasyonunu sağlar.

5. Glinidler: Sülfonilüre benzeri insülin salıverilmesini artırıcı ilaçlardır. Ör: Rapeglinid ve nateglinid.

Oral anti-diabetiklerin çoğu plasentadan geçtiği için gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Ancak ikinci kuşak sülfonilüre gliburid'in plasentadan geçmediği gösterilmiştir ve gebelerde çalışmalar devam etmektedir (42).

Son dönemde GDM tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda, insülin ve gliburid tedavileri arasında maternal glisemik kontrol, bebek doğum ağırlığı ve sezaryen doğum oranları açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. Oral anti-diabetikler olan gliburid, metformin ile tedavi edilen ve insülinle tedavi edilen gruplar arasında konjenital malformasyon açısından da fark bildirilmemiştir (43).

Benzer şekilde bir α -glukozidaz inhibitörü olan akarboz'un da GDM tedavisinde kullanılabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Ancak oral anti-diyabetiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gestasyonel DM'nin kesin tedavisi doğumdur. Gebelik tamamlandıktan sonra altıncı haftada annede 75 g OGTT ile Tip 2 DM araştırılmalıdır.

3. ADİPOZ DOKUDAN SALINAN ADİPO-KİNİNLER

Yağ dokusu, bağ dokusunun özel bir tipidir. Adiposit olarak adlandırılan lipit dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanması ile oluşur. Adipoz doku, hücrelerinin içerdiği lipit damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır. Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipozitlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen protein yapılı moleküllerin (adipositokinler) sayesinde otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir (35).

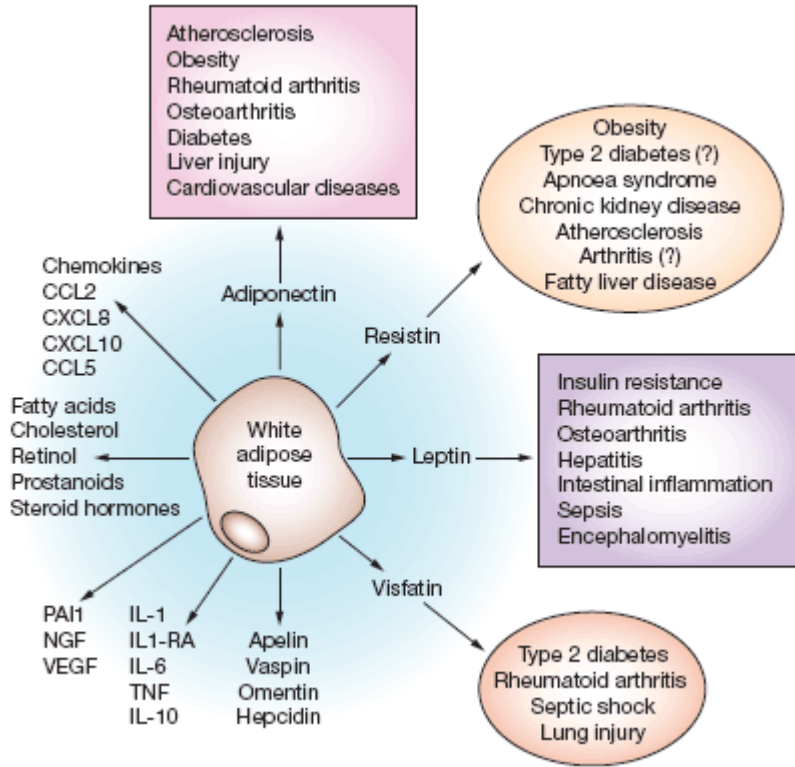
Adipoz dokunun sadece enerji kaynağı olmaması, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organ olması; yeni metabolik belirteçlerin varlığını araştırmak için çalışmalara kaynak oluşturmaktadır. Bu güne kadar tanımlanan adipo-sitokinlerin obezite ve metabolik sendroma katkıları öngörülmeyle birlikte, patogenezdaki karmaşık ilişkiler ağı tam olarak açıklanamamaktadır. Şekil 1'de adipoz dokudan salınan adipokinler ve ilişkili oldukları durumlar gösterilmektedir.

Yağ dokusu bir endokrin organ olarak ta görev yapmaktadır. Yağ hücresinden leptin, resistin, visfatin, TNF- α , adiponektin, adiposin, interlökin (IL) -6, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), Transforming Büyüme Faktörü - alfa (TGF- α), prostaglandin gibi çok sayıda protein salgılandığı saptanmıştır.

Adipokinler üç grupta toplanır:

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL-1 B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β)
2. Akut faz reaktanları (Serum Amiloid A, PAI-1, ASP)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (Leptin, Adiponektin, Resistin, Visfatin)

Yağ kitlesinin arttığı bazı durumlarda adipokinlerin de miktarı artmaktadır. Bu proteinlerden TNF, interlökin-6, resistin ve visfatin obezitede görülen insülin direncinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar (44).



Şekil 1: Beyaz adi poz dokudan salgılanan adipokinler ve ilişkili olduğu olaylar (Lago, F.(2007), Adipokines As Emerging Mediators of Immune Response and Inflammation, <http://www.medscape.org/viewarticle/565873>, erişim:27 Aralık 2012).

3.1. Resistin

Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokindir. Obezite ve Tip 2 DM ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanımlanır (45). Resistinin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenlediği düşünülmektedir (46). Resistinin in-vivo ve in-vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur.

Memeli serumunda ölçülebilecek düzeyde bulunmuştur. Diyete bağlı obez farelerde, 8 haftada resistin düzeyi belirgin şekilde artmıştır. Resistin, fare yağ hücresinden salgılanan 114 aminoasitli sisteinden zengin bir polipeptiddir. Obezite ve insülin direnci gelişmiş farelerde ob/ob ve db/db resistin düzeyi yüksek bildirilmiştir.

İnsan resistini ise 108 aminoasitli olup cys-26 da disülfid köprülerine sahiptir (46) Resistin like molekül (RELm) denilen bir protein ailesine aittir. Bu gruba ait 3 farklı protein RELm- α , RELm- β ve resistindir.

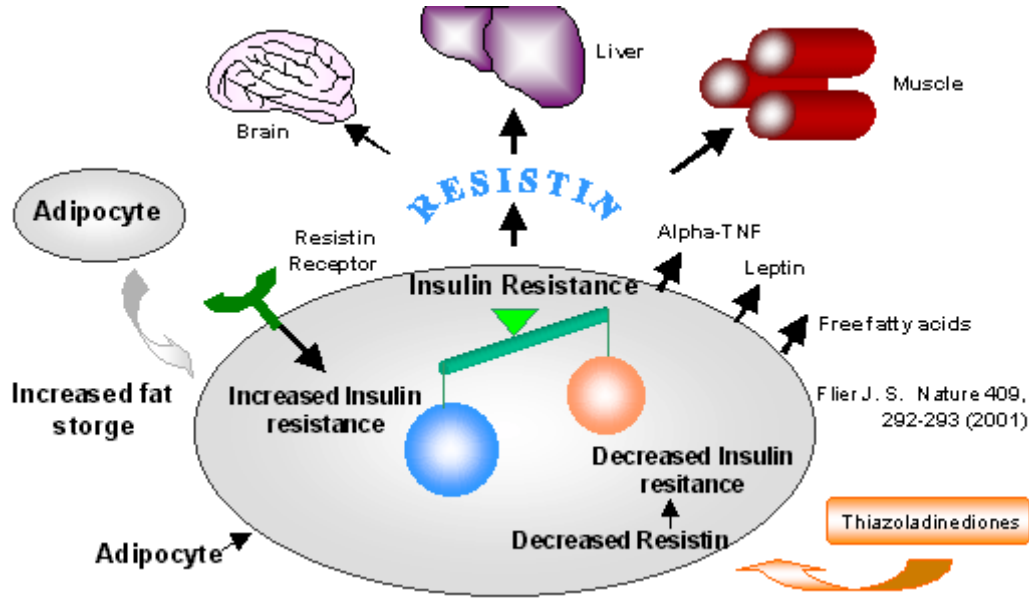
Resistin üç farklı grup ve birbirinden bağımsız üç farklı deneysel çalışma sonucu geliştirilmiştir (47).

- 1- Tiazolidionların hedef belirleme çalışmaları
- 2- Yağ dokusundan salınan faktörleri belirleme amaçlı yapılan çalışmalar
- 3- İnflamatuar proteinlere homolog olarak

Resistin anti-diabetik ilaç thiazolidinedione (TZD)'lerin mekanizması araştırılırken saptanmıştır. TZD özellikle yağ hücresinde belirgin olarak farklılaşma sağlayan, hücre içine yağ asidi alımını azaltan ve insüline duyarlılığı artırarak anti-diabetik etki gösteren bir ilaçtır. TZD ile resistin anti-diabetik etkiyi birlikte gen ekspresyonunu azaltarak yaparlar (45,47). TZD'nin anti-diabetik etkisi PPAR-sigma üzerinden olup TZD tedavisi insülin direncine bağlı 3T3-L1 yağ hücresinde, in-vitro koşullarda mRNA farklılaşması ve geninin azalmasına ve resistin azalmasına yol açtığı görülmüştür.

Sirkülasyondaki resistin seviyeleri obez fare modellerinde ve obez insanlarda artmakta ve anti-diabetik ilaç kullanımı ile azalmakta, yine diyet uygulanan ve obezitenin genetik formları ile artmakta ve anti-resistin antikoru ile insülin direncinin gözlemlendiği görülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda resistinin metabolik sendromlu ratlarda seviyesinin arttığı ve insülin direnci ile pozitif korele olarak azaldığı belirlenmiştir (47) (Şekil 2).

Resistinin farelerde intraperitoneal enjeksiyonu hedef hücrelerin glikoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti körelttiği görülmüştür (48). Resistinin glikoz metabolizmasında etkili insülin antagonisti gibi çalışan hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanmamış olmakla beraber karaciğer ve kasların hedef organ olabileceği düşünülmektedir (49). Rekombinant resistinin 16,5 mg'a kadar intraperitoneal enjeksiyonundan 15 dk sonra plazma seviyesinde artış olduğu, 30-60 dk sonra seviyesinin en üst düzeye ulaştığı, sonra azalmaya başladığı, 4 saat sonra hala yüksek düzeyde bulunduğu ve bu sırada glikoz toleransında kan glikozunun pik yaptığı görülmüştür (46).



Şekil 2: Resistinin insülin direnci ile ilişkisi (<http://www.phoenixpeptide.com> sitesinden alınmıştır).

Sonuç olarak resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin, obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 DM ile bağlantılıdır. Resistin, periferik sinyal molekülü olarak glikoz toleransını ve insülinin hücrelere etkisini bozar. Hücrelerin glikoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur.

3.2. Visfatin

Visfatin 2005 yılında Fukuhara ve ark. (8) tarafından adipoz dokudan salındığı gösterilerek yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Visfatin (*Nikotinamid Fosforibozil transferaz, NAMPT*), önceleri pre-B-hücre koloni artırıcı faktör (PBEF1) olarak da bilinmektedir (50,51).

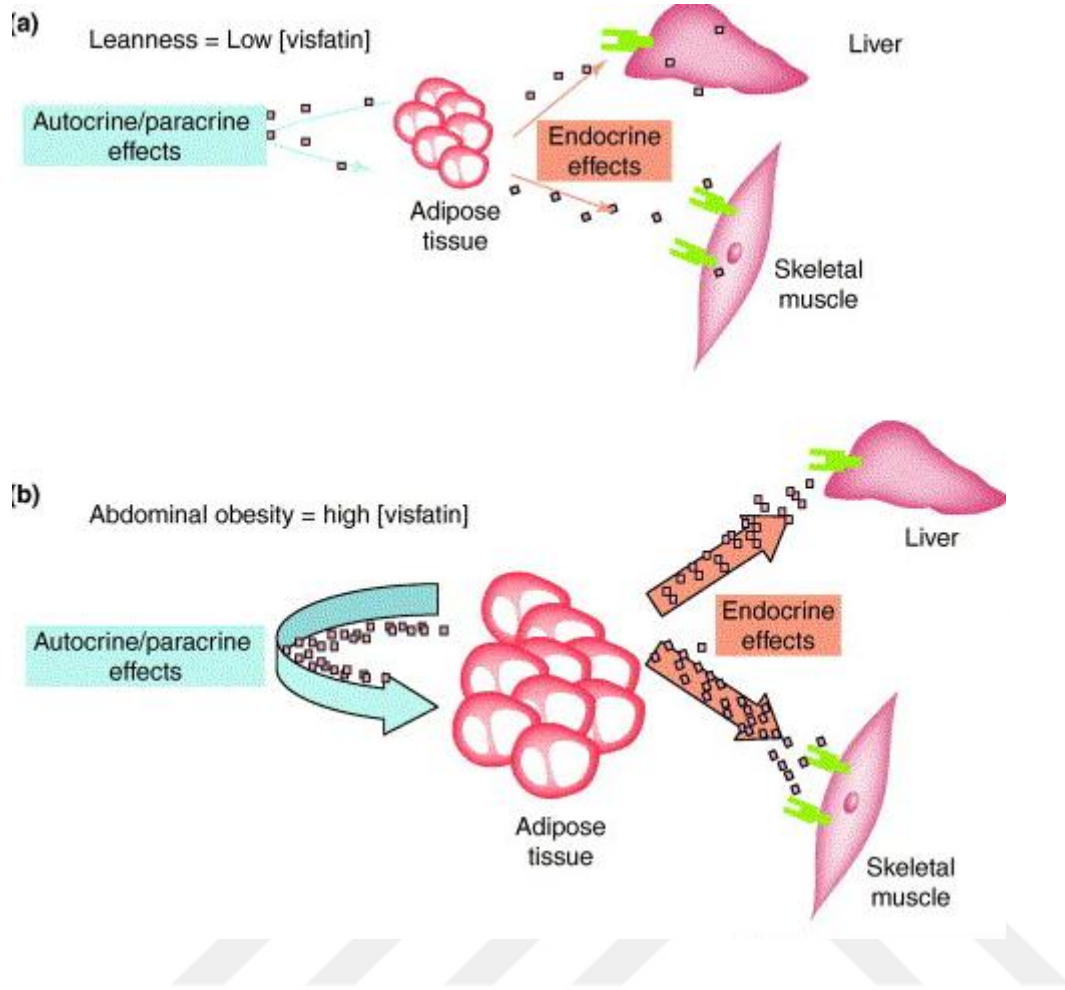
Visseral doku artışı ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon bildirilmiştir (52). Subkutan doku ile arasında böyle bir korelasyon yoktur. Visseral doku ile bağlantı nedeniyle visfatin adını almıştır. Visfatin iskelet kası, karaciğer, kemik iliği ve lenfositlerde bulunabilir (53,54).

Visfatin insülino-mimetiktir ve plazma glikoz seviyelerini düşürücü etkilere sahiptir (8). Visfatin, insülin reseptörüne insülinin uzak bir yerde bağlanır ve hepatositlerden glikoz salınımını azaltarak ve periferik dokulardaki glikoz kullanımını teşvik ederek hipoglisemik etki oluşturmaktadır. Deney hayvanlarında plazma visfatin düzeylerindeki 39 pikomol'lük

azalma glikoz düzeylerinde 10-20 mg/dl'lik artışa yol açmaktadır. Bu veriler plazma glikoz düzeylerini düşürmede fizyolojik bir role sahip olduğunu desteklemektedir. Bundan başka, sirkulasyondaki visfatin konsantrasyonlarının hiperglisemiye paralel olarak arttığı da gösterilmiştir (55). Visfatin salgılanması obez hayvan modellerinde artmakta, plazma konsantrasyonları, abdominal obezitesi veya tip 2 diyabeti olan insanlarda artmaktadır (Şekil 3)

Visfatin ve insülin arasında önemli farklılıklar mevcuttur. Visfatin düzeyleri açlık veya nutrisyonel durumdan anlamlı düzeyde etkilenmezken plazma insülin düzeyleri açlıkla azalırken, beslenmeyle artar (56). Plazma visfatin düzeyleri açlık koşullarında insülin düzeylerinin %10'u iken, beslenmeyle %3'ü kadardır. Pankreatik β hücre fonksiyonunda PBEF/Nampt/ Visfatinin önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (57).

İnsanlarda plazma visfatin düzeyleri obezite, visseral yağ kitlesi, Tip 2 DM ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (58,59). Glikoz homeostazisinde visfatinin fizyolojik rolüne ait veriler gene de sınırlıdır. Visfatinin antiapoptotic özellikleri de bulunmaktadır. Ayrıca insan rekombinant visfatin tedavisi inflamatuvar sitokinler olan IL1, IL6, TNF- alfa salgılanmasını artırır (60). Visfatin ile ilgili daha fazla çalışma yapılırsa GDM tanı ve tedavisinde yararlı olacaktır.



Şekil 3: Obezitede adipoz dokudan visfatin salınımı (52).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yeri

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği ve kliniğinde yapılmıştır.

3.2. Çalışmanın Zamanı

Çalışmamız 01.01.2012 - 15.07.2012 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.3. Örneklem Biçimi

Çalışmamız için Düzce Üniversitesi girişimsel olmayan (non-invaziv) klinik araştırmaları etik değerlendirme komitesinden 2011/212 sayı ile etik kurul onayı alındı. Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) komisyon başkanlığına proje başvurusunda bulunuldu. Projemiz için BAP tarafından 2012.04.HD.060 proje numarası ile 2.600 Türk lirası destek alındı.

Düzce Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine rutin gebelik takibi için başvuran tekiz gebelere risk faktörü yoksa 24-28. gebelik haftasında açlık veya tokluk farketmeksizin 50 g OGTT uygulandı (29). Gebelerin sabah 50 g glikoz içmeden hemen önce ve içtikten bir saat sonra venöz kanları alınarak plazma glikoz düzeylerine bakıldı. Açlık plazma glikoz düzeyi < 126 mg/dl ve birinci saat glikoz düzeyi 140 mg/dl'nin altında saptanması durumunda normal kabul edildi. Birinci saat glikoz düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde çıkan gebelere üç günlük karbonhidrattan zengin diyet alımı ve 8 saatlik açlık sonrası dört aşamalı 100 g OGTT yapıldı. 100 g OGTT sonuçlarında GDM tanısı için kliniğimizde Carpenter Couston kriterleri kullanılmaktadır (30). Buna göre açlık plazma glikoz düzeyi; 95 mg/dl, birinci saat:180 mg/dl, ikinci saat: 155 mg/dl, üçüncü saat:140 mg/dl üst sınır olarak alındı. Test sonucu ≥ 2 değeri yüksek olanlara GDM tanısı konuldu. Ayrıca 50 g OGTT sonucu veya 100 g OGTT sonuçlarından herhangi bir saatteki değer ≥ 200 mg/dl olan gebelere de GDM tanısı konuldu.

50 gr OGTT sonucu plazma glikoz düzeyi normal (140 mg/dl'nin altında) olan 40 gebe ve GDM tanısı alan 40 gebeden Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA) içeren biyokimya tüpüne kan alındı. Numuneler -80 derecede serum resistin ve visfatin düzeylerine bakılmak üzere saklandı. Serum resistin ve visfatin düzeyleri Biotek marka, Epoch model ELISA cihazı ile biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Çalışmamıza çoğul gebelik, pregestasyonel diyabet, eşlik eden kronik medikal hastalık, kollajen vasküler hastalık, kronik

inflamatuvar hastalık ve kortikosteroid kullanımı olan gebeler dahil edilmedi. Çalışmamıza katılan gebelerin yaşları, önceki gebelik sayıları, doğum sayıları, gebelik haftaları, fetal ultrasonografi bulguları, fetal makrozomi olup olmadığı, boy, kilo, gebelikte alınan kilo ve BMI sorgulandı. Hemogram, biyokimya, insülin direnci ve HbA1c değerlerine bakıldı. GDM grubundaki olgulara doğum sonrası altıncı haftada 75 g OGTT testi uygulandı.

3.4. Laboratuvar ölçümleri

Çalışma boyunca hep aynı taraf antekübital bölgeden 5 cc kan alındı. Örnekler + 4° C'de 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri -80° C'de saklandı. Serum resistin düzeyi Bioscience (Quality, Inc, Avusturya) marka ve visfatin düzeyleri Phoenix (Pharmaceuticals, Inc, USA) marka standart ticari ELISA kitleri kullanılarak Düzce Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda ELISA okuyucu cihaz (Epoch, Biotek Inc, USA) ile çalışıldı.

3.5. Ultrasonografi ölçümleri

Ultrasonografi ölçümleri hep aynı araştırmacılar tarafından (Nilüfer Tunçay Işıkkent, Ahmet Karataş) LOGIQ A5 Pro. (GE Healthcare, Güney Kore) ultrasonografi cihazı ile yapıldı.

3.6. Gruplar

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan 40 gebe çalışma grubunu, diyabet yönünden normal olan 40 gebe ise kontrol grubunu oluşturdu. Toplam 80 gebe çalışmaya dahil oldu.

3.7. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız prospektif kohort çalışmadır. Dışlama kriteri taşımayan ve bilgilendirilmiş onam formu alınan tüm gebeler, hasta seçimi olmaksızın çalışmaya dahil edildi. Çalışma boyunca çalışmadaki gebelerin gebelik sonuçlarını biyokimyasal analiz yapan çalışmacıdan (Hilmi Demirin), anne kanındaki resistin ve visfatin düzey sonuçları da gebelerin verilerini toplayan çalışmacıdan (NTI, AK) gizli tutuldu.

3.8. İstatistik Analiz

Veriler, SPSS (*Statistical Packages for the Social Sciences*), (ver. 16, Chicago, IL, USA) programına girildi. Elde edilen sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise, sayı ve yüzde (%)

şeklinde tablolar halinde verildi. GDM ve kontrol gruplarının sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. yine GDM ve kontrol gruplarının resistin ve visfatin bakımından karşılaştırılmasında ise kovaryans analizi kullanıldı. Ayrıca resistin ve visfatin değerlerinin sayısal değişkenlerle ilişkileri için korelasyon katsayıları verildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p=0.05$ alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 24 - 28. gebelik haftasında, GDM tanısı konulan 40 ve kontrol grubu olarak 40 gebe olmak üzere toplam 80 gebe dahil edildi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 26.2 ± 4.5 , GDM olan grupta ise 30.1 ± 5.2 olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0.001$). Her iki grupta gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük sayısı ve yaşayan çocuk sayısı benzer bulundu (sırasıyla; 2 (1-7) - 2 (1-6), ($p=0,825$); 1(0-3) - 1(0-4), ($p=0,967$); 0 (0-4) - 0 (0-3), ($p=0,904$) ve 1 (0-2) - 1 (0-4), ($p=0,397$)). Gruplar arasında yaş, gebelik, doğum, düşük ve yaşayan çocuk sayıları Tablo 8’de karşılaştırıldı.

Tablo 8. Kontrol grubu ve GDM’li gebelerin yaş, gebelik, doğum, düşük ve yaşayan çocuk sayıları bakımından karşılaştırılması

	Kontrol (n = 40) Ort ± S.S. M (min – maks.)	GDM (n = 40) Ort ± S.S. M (min – maks.)	P
Yaş (yıl)	26.2 ± 4.5	30.1 ± 5.2	0.001
Gebelik sayısı (n)	2 (1-7)	2 (1-6)	0.825
Doğum sayısı (n)	1(0-3)	1(0-4)	0.967
Düşük sayısı (n)	0 (0-4)	0 (0-3)	0.904
Yaşayan çocuk sayısı (n)	1 (0-2)	1 (0-4)	0.397

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

M (min – maks.): Median (minimum – maksimum)

Her iki grup 50 g OGTT sonuçları bakımından karşılaştırıldı (Tablo 9). Açlık glikoz düzeyi kontrol grubunda 81.3 ± 16.9 mg/dl, GDM grubunda 94.9 ± 19.9 mg/dl ($p=0,001$) ve birinci saat glikoz düzeyi kontrol grubunda 108.7 ± 19.6 mg/dl, GDM grubunda 175.8 ± 29.9 mg/dl ($p<0.0001$) saptandı.

Tablo 9. Kontrol grubu ve GDM'li gebelerde 50 g OGTT sonucuna göre açlık ve birinci saat glikoz düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol (n = 40) Ort ± S.S.	GDM(n = 40) Ort ± S.S.	P
50 g OGTT (mg/dl)	Açlık	81.3 ± 16.9	94.9 ± 19.9	0.001
	Birinci saat	108.7 ± 19.6	175.8 ± 29.9	<0.0001

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

100 g OGTT sonucunda GDM tanısı konulan gebelerde; açlık ortalama glikoz değeri 97.8 ± 26.0 mg/dl; birinci saat 198 ± 22.6 mg/dl, ikinci saat 166.5 ± 34.5 mg/dl, üçüncü saat 124.2 ± 33.7 mg/dl olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. GDM'li gebelerde 100 g OGTT sonucuna göre açlık, birinci, ikinci ve üçüncü saat glikoz düzeyleri

		GDM (n = 40) Ort ± S.S.
100 g OGTT (mg/dl)	Açlık	97.8 ± 26.0
	Birinci saat	198± 22.6
	İkinci saat	166.5 ± 34.5
	Üçüncü saat	124.2 ± 33.7

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

İki grup kilo, boy, gebelikte alınan kilo, BMI (gebelik öncesi ve gebelikte), değerleri bakımından karşılaştırıldı (tablo 11). Kontrol grubunda gebeler 160.2 ± 8.4 cm, GDM grubunda 159.5 ± 4.4 cm ($p=0.679$) saptandı. Kontrol grubunda gebeler 69.7 ± 14.1 kilogram (kg), GDM grubunda ise 76.7 ± 11.9 kg ($p=0.019$); gebelikte alınan kilo kontrol grubunda 13.4 ± 4.8 kg, GDM grubunda 9 ± 4.9 kg ($p=0.001$); gebelik öncesi BMI değerleri kontrol grubunda 23.7 ± 4.2 kg/m², GDM grubunda 27.3 ± 4.4 kg/m² ($p=0.001$), gebelik esnasında BMI değerleri kontrol grubunda 27.1 ± 5.6 kg/m², GDM grubunda 29.9 ± 4.3 kg/m² ($p=0.013$) saptandı.

Tablo 11. Kontrol grubu ile GDM' li gebelerin boy, kilo, gebelikte alınan kilo ve gebelik öncesi ve gebelik esnasındaki BMI bakımından karşılaştırılması

		Kontrol (n = 40) Ort ± S.S.	GDM (n = 40) Ort ± S.S.	P
Boy (cm)		160.2 ± 8.4	159.5 ± 4.4	0.679
Kilo (kg)		69.7 ± 14.1	76.7 ± 11.9	0.019
Gebelikte alınan kilo (kg)		13.4 ± 4.8	9 ± 4.9	0.001
BMI (kg/m2)	Gebelik öncesi	23.7 ± 4.2	27.3 ± 4.4	0.001
	Gebelik esnasında	27.1 ± 5.6	29.9 ± 4.3	0.013

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

Her iki grup resistin ve visfatin düzeyleri bakımından karşılaştırıldı (Tablo 12). Resistin düzeyi kontrol grubunda 5300.6 ± 427.5 pg/ml, GDM grubunda 4176.9 ± 434.1 pg/ml ($p=0,071$); Visfatin düzeyi ise kontrol grubunda 10.2 ± 0.7 ng/ml, GDM grubunda $8.8 \pm$

0.7 ng/ml (p=0,194) saptandı. Her iki grup arasında resistin ve visfatin düzeyleri benzer bulundu.

Tablo 12. Kontrol grubu ve GDM'li gebeler arasında resistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n:40) Ort ± S.S.	GDM (n:40) Ort ± S.S.	P
Resistin (pg/ml)	5300.6 ± 427.5	4176.9 ± 434.1	0.071
Visfatin (ng/ml)	10.2 ± 0.7	8.8 ± 0.7	0.194

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

Her iki grupta BMI ile resistin ve visfatin düzeyleri arasında korelasyon araştırıldı. Kontrol grubunda BMI ile resistin ve visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken; GDM grubunda BMI ile visfatin arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı (r=0.491; p=0.001). BMI arttıkça serum visfatin düzeylerinin arttığı gözlemlendi, sonuçlar tablo 13'te sunuldu.

Tablo 13. Kontrol ve GDM'li gebelerde BMI ile serum resistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

		BMI	
		Korelasyon Katsayısı	P
Kontrol	Resistin	0.061	0.709
	Visfatin	0.010	0.954
GDM	Resistin	0.019	0.908
	Visfatin	0.491	0.001

Grupların açlık insülin düzeyleri kontrol grubunda 11.7 ± 12.5 mIU/ml GDM grubunda 21.9 ± 27.7 mIU/ml (p=0.043); HOMA-IR düzeyi kontrol grubunda 2.05 ± 2.4 ye karşı GDM grubunda 5.3 ± 7.9 (p= 0.019) bulundu. Grupların açlık insülin ve HOMA-IR ölçümlerinde varyasyon geniş olduğu için tabloda minimum ve maximum değerleride verilmiştir. Açlık glukoz değerleri kontrol grubunda 67.9 ± 17 mg/dl GDM grubunda 82.8 ±

21.7 mg/dl (p=0.001); HbA1c düzeyleri ise kontrol grubunda % 4.4 ± 0.3, GDM grubunda % 5.3 ± 0.5 (p<0,0001) olarak bulundu(Tablo14).

Tablo 14. Kontrol grubu ile GDM’li gebelerde HOMA-IR, HBA1c, açlık insülin, açlık glikoz düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n = 40) Ort ± S.S. M (min – maks.)	GDM (n = 40) Ort ± S.S. M (min – maks.)	P
Açlık insülin (mIU/ml)	11.7 ± 12.5 (1.15 – 55.9)	21.9 ± 27.7 (1.04 - 134.4)	0.043
Açlık glikoz (mg/dl)	67.9 ± 17.0	82.8 ± 21.7	0.001
HOMA-IR	2.05 ±2.4 (0.09 – 11.06)	5.3 ± 7.9 (0.09 – 41.1)	0.019
HBA1c (%)	4.4 ± 0.3	5.3 ± 0.5	<0.0001

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma,

M (min – maks.): Median (minimum – maksimum)

Her iki grup gebelik haftası ve ultrasonografi ölçümlerine göre karşılaştırıldı (tablo 15). Kontrol grubunun gebelik haftası 25.4 ± 1.0 hafta, GDM grubunda gebelik haftası 25.7 ± 1.0 hafta saptandı (p=0.202). Ultrasonografi ölçümlerine göre biparyetal çap kontrol grubunda 64 ± 3.4 mm, GDM grubunda 65.5 ± 3.2 mm (p=0.045); baş çevresi kontrol grubunda 237.7 ± 11.8 mm, GDM grubunda 241.9 ± 12.3 mm (p=0.132); karın çevresi kontrol grubunda 214.8 ± 14.7 mm, GDM grubunda 222.1 ± 16.8 mm (p=0.044); femur uzunluğu 47.6 ± 2.9 mm,

GDM grubunda 55.1 ± 3.8 mm($p=0.426$); tahmini fetal ağırlık kontrol grubunda 843.3 ± 138.2 g, GDM grubunda 950.8 ± 181.3 g ($p=0.002$) , amniotik sıvı miktarı kontrol grubunda 8.7 ± 1.4 cm, GDM grubunda 9.8 ± 1.8 cm ($p= 0.006$) olarak saptandı.

Tablo 15. Grupların ultrasonografi bulgularının karşılaştırılması.

	Kontrol (n= 40)	GDM (n=40)	P
	Ort \pm S.S.	Ort \pm S.S.	
Gebelik haftası	25.4 ± 1	25.7 ± 1	0.202
Biparyetal çap (mm)	64 ± 3.4	65.5 ± 3.2	0.045
Baş çevresi (mm)	237.7 ± 11.8	241.9 ± 12.3	0.132
Karın çevresi (mm)	214.8 ± 14.7	222.1 ± 16.8	0.044
Femur uzunluğu (mm)	47.6 ± 2.9	55.1 ± 3.8	0.426
Tahmini fetal ağırlık (gr)	843.3 ± 138	950.8 ± 181	0.002
Amniotik mayi miktarı (cm)	$8,7 \pm 1,4$	$9,8 \pm 1,8$	0.006

Ort \pm S.S.: Ortalama \pm Standart Sapma

Her iki grup doğum haftaları, doğum şekli, doğum kilosu, 24-28. hafta ultrasonunda LGA oranlarına göre karşılaştırıldı (tablo16). Grupların doğum haftalarının karşılaştırılmasında kontrol grubu 37.6 ± 2.3 hafta, GDM grubu 38.1 ± 1.5 hafta ($p=0.262$); doğum şekillerinin karşılaştırılmasında kontrol grubunda 23 (% 57.5) hastanın, GDM grubunda 26 (% 65) ($p=0.508$) hastanın sezaryen ile doğum yaptığı saptandı. Doğum kilolarına göre karşılaştırılmasında kontrol grubunun doğum kilosu 3060.9 ± 574.4 g, GDM grubunda 3356.8 ± 594.7 g olarak saptandı ve her iki grup arasında doğum kilosu bakımından istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0.037$). Her iki grubun 24 - 28. haftada yapılan ultrasonografi bulgularına göre LGA oranlarına bakıldı. Kontrol grubunda LGA saptanmazken GDM olan grupta 3 (% 7.5) hastada LGA saptandı.

Tablo 16. Kontrol ve GDM gruplarında doğum anında gebelik haftaları, doğum şekli ve doğum kilolarının karşılaştırılması.

	Kontrol (n = 40)	GDM (n = 40)	P
	Ort ± S.S.	Ort ± S.S.	
Doğum anında gebelik haftası	37.6 ± 2.3	38.1 ± 1.5	0.262
Doğum şekli (sezaryen %)	23 (%57.5)	26 (%65)	0.508
Doğum Kilosu (g)	3060.9 ± 574	3356.8 ± 595	0.037
LGA (n, %)	-	3 (7.5)	0.241

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma

Gestasyonel diabetes mellitusu olan grupta LGA saptanan 3 hasta ve saptanmayan 37 hasta serum resistin ve visfatin düzeylerine göre karşılaştırıldı (tablo 17). LGA saptanan grupta resistin düzeyi 3759.1 ± 2784.5 pg/ml, LGA saptanmayan grupta resistin düzeyi 4020 ± 2496.9 pg/ml ($p=0.864$) ;LGA saptanan grupta visfatin düzeyi 9.6 ± 3.9 ng/ml, LGA saptanmayan grupta visfatin düzeyi 11.1 ± 3.1 ng/ml ($p=0.519$) olarak saptandı.

Tablo 17. GDM grupta LGA saptanan ve saptanmayan hastaların resistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması.

	LGA saptanan gebeler (n=3)	LGA saptanmayan gebeler (n=37)	P
	Ort ± S.S.	Ort ± S.S.	

Resistin (pg/ml)	3759.1 ± 2784.5	4020 ± 2496.9	0.864
Visfatin (ng/ml)	9.6 ± 3.9	11.1 ± 3.1	0.519

Her iki grup 24 - 28. haftada bakılan hemogram ve biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırıldı (Tablo 17). Kontrol grubu ve GDM grubunda sırası ile hemoglobin seviyeleri; 11.7 ± 0.9 g/dl ve 11.4 ± 0.8 g/dl (p=0,306), AST düzeyleri; 15 ± 6.1 IU/L ve 17.7 ± 10.3 IU/L (p=0.161), ALT düzeyi; 11.9 ± 5.4 U/ml ve 14.9 ± 14.8 U/ml (p=0.225), LDH düzeyi; 175.8 ± 32.5 U/L ve 198 ± 71.9 U/L (p=0.073), Üre düzeyi; 15.3± 8.1 mg/dl ve 14.6 ± 4.3 mg/dl (p=0.613), BUN düzeyi; 7.6 ± 3.7 mg/dl ve 6.9 ± 1.9 mg/dl (p=0.333), kreatinin düzeyi; 0.5 ± 0.9 mg/dl ve 0.5 ± 0.08 mg/dl (p=0.117) olarak saptandı. Hemogram ve biyokimyasal parametreler bakımından her iki grup benzer bulundu.

Tablo 17. Kontrol ve GDM’li gebelerin hemogram ve biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=40)	GDM (n=40)	P
	Ort ± S.S.	Ort ± S.S.	
Hemoglobin (mg/dl)	11.7 ± 0.9	11.4 ± 0.9	0.306
AST (IU/L)	15 ± 6.1	17.7± 10.3	0.161
ALT (IU/ml)	11.9 ± 5.4	14.9 ± 14.8	0.225
LDH (U/L)	175.8 ± 32.5	198.6 ± 71.9	0.073
ÜRE (mg/dl)	15.3 ± 8.1	14.6 ± 4.3	0.613
BUN (mg/dl)	7.6 ± 3.8	6.9 ± 1.9	0.333
Kreatinin (mg/dl)	0.5 ± 0.9	0.5 ± 0,08	0.117

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma

Her iki grupta resistin ve visfatin değerleri ile anlamlı ilişkisi bulunan değişkenler bakıldı. Tablo 18 ve 19’da kovaryat olarak modele alınan değişkenlerin resistin ve visfatin ile ilişki düzeyleri verildi. Resistin ile kontrol grubunda ALT (p=.0003), Üre (p=0.001) ve doğum kilosu (p=0.007) arasındaki ve visfatin ile GDM grubunda BMI (p=001) arasındaki ilişkiler pozitif yönlü ve orta düzeyde bulundu.

Tablo 18. Resistin ile ALT, Üre ve doğum kilosu arasındaki ilişkiler

		Resistin	
		Korelasyon Katsayısı	p
Kontrol	ALT	0.464	0.003
	Üre	0.506	0.001
	Doğum Kilosu	0.450	0.007

Tablo 19. Visfatin ile BMI arasındaki ilişki

		Visfatin	
		Korelasyon Katsayısı	P
GDM	BMI	0.491	0.001

Postpartum altıncı haftada GDM grubundaki olgulara 75 g OGTT yapıldı. Postpartum dönemde 40 hastanın 34'üne ulaşıldı. 75 g OGTT sonuçlarına göre 2 (% 5) olguda Tip 2 DM, 8 (%20) olguda bozulmuş glikoz toleransı (BGT), 25 (%75) olguda ise normal glikoz toleransı (NGT) bulundu. 75 g OGTT yapılan olgulardan Tip 2 DM sadece iki hastada saptandığından istatistiksel analizde daha doğru sonuç elde etmek için bu iki hasta bozulmuş glukoz toleransı olan gruba dahil edilerek analiz yapıldı. NGT ve BGT olan hastalar 75 g OGTT sonuçlarına göre karşılaştırıldı (tablo 20). NGT ve BGT grubunda 75 g OGTT açlık glikoz düzeyi sırasıyla 87.2 ± 10.7 mg/dl ve 97.2 ± 12.3 mg/dl ($p=0.029$); ikinci saat glikoz düzeyi 108.5 ± 13.6 mg/dl ve 181.5 ± 40.9 mg/dl ($p=0.001$) olarak saptandı.

Tablo 20. Postpartum altıncı haftada 75 g OGTT sonucuna göre normal glikoz toleransı ve bozulmuş glikoz toleransı saptanan grupların açlık ve ikinci saat glikoz düzeylerinin karşılaştırılması.

		NGT (n = 25)	BGT (n = 9)	
		Ort ± S.S.	Ort ± S.S.	P
75 g OGTT (mg/dl)	Açlık	87.2 ± 10.7	97.2 ± 12.3	0.029
	İkinci saat	108.5 ± 13.6	181.5 ± 40.9	0.001

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma

Normal glikoz toleransı olan ve BGT olan gruplarda ile anne serum resistin ve visfatin düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 21). NGT ve BGT grubunda resistin düzeyleri sırasıyla; 3463 ± 2501 pg/ml ve 5835 ± 1522 pg/ml bulundu, her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptandı (0.012). Serum visfatin düzeyleri ise NGT ve BGT grubunda sırasıyla 9.5 ± 3.6 ng/ml ve 9.6 ± 4.8 ng/ml bulundu. Her iki grup arasında visfatin düzeyleri benzer saptandı (p=0.915).

Tablo 21. Postpartum altıncı haftada NGT ve BGT saptanan gruplarda; GDM taraması esnasında alınan anne serumlarındaki resistin ve visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	NGT (n= 31)	BGT (n= 9)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	P
Resistin (pg/ml)	3463 ± 2501	5835 ± 1522	0.012
Visfatin (ng/ml)	9.5 ± 3.6	9.6 ± 4.8	0.915

Ort ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus gebelikte ortaya çıkan, hem annede hem de bebekte morbidite ve mortalite artışına neden olan karbonhidrat metabolizmasında bozukluktur. Patogenezinde HPL ve kontr-insülinler hormonlar rol oynamaktadır. Ancak son dönemde adipoz dokudan salınan adipokininler de patogenezde suçlanmaktadır. Literatürde bu konuda en çok üzerinde durulanlar resistin, visfatin ve adiponektindir. Son zamanlarda gebeliğin komplike ettiği hastalıklar olan GDM ve preeklampside de rol oynayabilecekleri düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada GDM'li gebelerde resistin ve visfatin düzeylerinin gebelerin demografik verileri, gebelikte ve doğum sonrası altıncı haftada glikoz düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Adipokininlerin metabolik ve vasküler etkileri bulunmaktadır. Enerji hemeostazını, insülin duyarlılığını ve obeziteyi düzenledikleri düşünülmektedir. Obezite, GDM ve Tip 2 DM için risk faktörüdür. Bu çalışmada GDM grubunda bulunan gebelerin yaş ortalaması ve BMI değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Grupların gebelik öyküleri (gebelik, doğum, abort, yaşayan çocuk sayıları) ve gebelik haftaları benzer bulundu. Her iki grupta 24 - 28. gebelik haftasında bakılan hemogram ve biyokimya sonuçları benzer bulundu.

Resistin diabet tedavisinde tiazolidionlar araştırılırken bulunmuştur. Gebe kadınlar gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında plazma resistin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (61). Resistin gebelik esnasında plasentadan salgılanmaktadır. Trofoblastik hücrelere bakıldığında term plasental dokuda ilk trimestere göre daha yüksek saptanmıştır (62). Resistin gen ekspresyonunun yağ hücrelerinin farklılaşması sırasında indüklendiği bildirilmektedir (63). Farelerde yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalarda glikoz toleransını bozduğu saptanmıştır (64). Gebelik ilerledikçe aynı zamanda insülin duyarlılığında azalma olmaktadır. Bu çalışmada GDM grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber serum resistin düzeyleri daha düşük saptandı ($p=0.071$). Bu konuda literatürde farklı sonuçlar bildirilmektedir. Kuzmicki ve ark. (65) insülin direnci ile resistin düzeyini karşılaştırdıkları çalışmalarında GDM'li gebelerde serum resistin düzeylerini anlamlı derecede yüksek bildirirken; diğer bazı çalışmalarda GDM ve normal gebelikte resistin düzeyleri arasında fark bildirilmemiştir (7,66). Bu konuda yapılmış başka bir çalışmada da Vitoratos ve ark.(67) 30 GDM, 30 kontrol grubu gebeyi değerlendirmiş; serum resistin düzeylerini 26-28. haftalarda her iki grup arasında benzer, ancak GDM olan grupta 38. haftada postpartum dönemden daha yüksek bildirmişlerdir. Benzer olarak Megia ve ark.(68) GDM olan gebelerde doğum sonrası serum resistin düzeylerini ve insülin duyarlılığını araştırdıkları çalışmalarında; Post-partum altı ay sonra veya emzirme kesildikten bir ay sonra bakılan resistin düzeyini, GDM grubunda

normal gebe grubuna göre düşük saptamışlardır, ayrıca post-partum dönemde serum resistin düzeylerinde gebelik dönemine göre anlamlı düşme bildirmişlerdir. Yine Chen ve ark. (6) post-partum dönemde anne serum resistin düzeyinde hızlı düşme bildirmişlerdir.

Fetus ağırlığının 4000 g ve üzerinde olması durumunda fetal makrozomiden söz edilir. GDM olan gebelerde fetal makrozomi sık görülür. Bu da gebelikte morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Doğum ağırlığı ve adipokininler arasında henüz bir ilişki bulunamamıştır, fakat adiponektin ve resistinin gebelikte enerji metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Wang ve ark. (69) 37-42. gebelik haftaları arasında (30 makrozomik fetüs, 30 fetal gelişme geriliği (FGR), 40 kontrol) gebelerle yaptıkları çalışmada; anne serumunda, kordon kanında ve plasentada adiponektin ve resistin düzeyleri ile doğum ağırlığını karşılaştırmışlardır. Resistin düzeyi, anne serumunda, umbilikal kordda ve plasental dokuda kontrol grubuna göre makrozomik grupta daha düşük, FGR grupta daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmada, GDM grubunda açlık insülin, açlık glikoz, HOMA-IR ve HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Grupların doğum kilolarının karşılaştırılmasında anlamlı olarak GDM grupta doğum kiloları artmış bulundu. GDM grubunda USG bulgularına göre üç LGA fetus saptandı. LGA saptanan gebeler ile LGA saptanmayan gebelerin serum resistin düzeyi benzer bulundu. Resistin ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon olduğu bulundu. Mohamed ve ark. (70) diyabetik annelerin term yenidoğanlarında kord kanında resistin düzeylerini değerlendirmiş; kontrol grubuna göre azaldığını saptamışlardır. Diyabetik gebelerin makrozomik ve normal kilolu fetüsleri arasında ise glikoz, insülin ve resistin düzeyi benzer bildirilmiştir. İnsülin düzeylerinin yüksek olup resistin düzeylerinin düşük olması insülinin resistini bir baskılama mekanizması olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, bazı deneysel çalışmalarda insülin tedavisi sonrası mRNA resistin azalmasını destekler. Simon ve ark. (71) resistinin plasental trofoblastik dokuda vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) uyararak plasental damar proliferasyonunu indükleyebileceğini göstermiş, fakat resistinin fetal ağırlığı etkilemediğini ifade etmiştir. Benzer olarak Cortelazzi ve ark. (72) 37 - 41. gebelik haftasında serum resistin düzeyleri ile yeni doğanların doğum kilosu ile resistin düzeyleri arasında fark saptanmadığını bildirmişlerdir. Erken gebelik haftasında (11-13. gebelik haftası) toplam 480 gebede yapılan yeni başka bir çalışmada Nanda ve ark. (86) (240 komplikasyonsuz, 60 GDM'li, 60 preeklampatik, 60 LGA'lı ve 60 SGA'lı bebek doğum öyküsü olan gebe) resistin düzeyini araştırmış; Normal gebelerde GDM grubuna göre resistin düzeyinde anlamlı fark

saptanmamıştır. SGA ve LGA grupları arasında fark bulunamamış, fakat preeklampsili gebelerde resistin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir.

Visfatin ilk olarak Fukuhara ve ark. (8) tarafından tanımlanmıştır. 52 kDA ağırlığındadır ve obezite gelişimi sırasında visseral yağ dokuda artmaktadır (73). Visfatin hakkında yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalar insülino-mimetik olduğunu bildirmektedir. Normal kilolu gebe kadınlarda visfatin zirve düzeylerini 19-26. hafta veya 26-34. hafta arasında yapmaktadır (74). GDM ve visfatin ilişkisi arasında tam bir görüş birliği yoktur. Visfatin düzeyinin azalıp çoğalması GDM'li gebelerde fetal büyüme ile ilişkilendirilmektedir (75,76). Chen ve ark. (77) Tip 2 DM patogenezinde visfatinin rolü olabileceğini ifade etmektedirler.

Bu çalışmada serum visfatin düzeyi her iki grupta benzer bulundu ($p=0.196$). Literatürde bu konuda yapılmış önceki çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir. Telejko ve ark. (78), çalışmamız ile uyumlu olarak; GDM'li olgularda serum visfatin düzeyini kontrol grubu ile benzer bildirmişlerdir, ayrıca GDM ve HbA1c seviyesi ile visfatin düzeyi arasında ters bir ilişkinin varlığını bildirmişler. Literatürde GDM'li olgularda serum visfatin düzeyini kontrol grubuna göre düşük bildiren (76,79,80) çalışmalar da mevcuttur. Başka yeni bir çalışmada ise, Rezvan ve ark. (81) serum visfatin düzeyini GDM grubunda düşük olarak bildirmişlerdir. Ayrıca serum visfatin düzeyi ile anne yaşı, BMI, beslenme durumu arasında ilişki bulunmazken; HbA1c arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Bunun yanında visfatin düzeyinin GDM'li gebelerde arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (82-85). Coşkun ve ark. (84) serum visfatin düzeyini hem GDM hem de pregestasyonel DM'li gebelerde yüksek bildirmişlerdir. GDM'yi erken saptayarak, buna bağlı annede oluşabilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçebilmek oldukça önemlidir. Bu amaçla visfatin düzeyi ile GDM ilişkisini erken haftalarda saptamak üzere Ferreira ve ark. (86) 11-13. gebelik haftasında 400 gebede serum visfatin düzeyini değerlendirmişler ve daha sonra bu gebelerden 100'ünde GDM geliştiğini, 300'ünde normal olarak bulmuşlardır. GDM olan gebelerin serum visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bildirilmiştir. Visfatinin inflamatuvar ve metabolik etkileri belirsizdir. Literatürde obez olgularda visfatin salgılanmasının fazla olduğu bildirilmektedir (52). Bu çalışmada korelasyon analizi sonrası literatür ile uyumlu olarak serum visfatin düzeyi ile anne BMI arasında pozitif ilişki saptandı. Normal gebelerde visfatin düzeyleri artınca açlık glikozu, insülin direnci, kan yağları arasındaki metabolik ilişki daha belirgindir. GDM'li grupta visfatin seviyeleri artışı ile oluşan metabolik disfonksiyon sonrası açlık glikoz, insülin, visfatin arasındaki ilişki belirsizdir.

Zhaoxia ve ark. (73) 75 g OGTT sonrası serum visfatin düzeylerini değerlendirmişler; gruplar arası gebelik sayısı, doğum sayısı, HbA1c, BMI, gebelik yaşı arasında farklılık saptamamışlar, ancak GDM grubunda açlık glikoz düzeyi, HOMA-IR, TG, kolesterol seviyeleri yüksek bildirilmişlerdir. Açlık serum visfatin düzeyi iki grup arasında benzer bulunmuş, bununla beraber birinci ve ikinci saat düzeyleri GDM'li gebelerde daha düşük bildirilmişlerdir. GDM olan kadınlarda kan şekeri artışı ile visfatin düzeyleri azalmaktadır.

Skvarca ve ark. (86) gebelerde çeşitli insülin resistansı düzeylerinde adipositokinleri araştırmıştır. GDM olan gebelerde BMI daha yüksek saptanmış, serum resistin ve visfatin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sitokinlerin konsantrasyonlarının insülin direnci oluşturmak için yeterli düzeyde bulunmadığı ifade edilmiştir. Benzer olarak bu çalışmada da GDM olan gebelerde serum resistin ve visfatin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

GDM olan gruba yapılan postpartum 75 g OGTT sonucunda (40 hastadan 34'üne test yapıldı), iki hastada Tip 2 DM, yedi hastada BGT, 25 hastada ise NGT saptandı. BGT ve NGT gruplarında visfatin düzeyi benzer bulunurken; Resistin düzeyi BGT grubunda NGT grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

6. SONUÇLAR

1. Anne yaşı artması ile GDM arasında anlamlı ilişki saptandı.
2. Gestasyonel DM ile BMI, HOMA-IR ve doğum kilosu arasında pozitif bir ilişki saptandı.
3. Anne serum resistin ve visfatin düzeyi GDM grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen anlamlı bulunmadı.
4. Anne serum resistin düzeyi ile doğum kilosu arasında, visfatin düzeyi ile BMI arasında korelasyon saptandı.
6. Postpartum 75 g glikoz testi sonrası BGT olan grupta resistin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu.
7. Gebelikte resistin düzeyi ölçümünün doğum sonrası glikoz intoleransını öngörmeye faydalı olabileceği düşünüldü.

6. KAYNAKLAR

1. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-14.
2. Kafkaslı. Preterm doğum. Editör: Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. *Obstetri normal ve sorunlu gebelikler*. s713–732. Nobel & Güneş tıp kitabevi, İstanbul, 2009.
3. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin (review). *Curr Opin Lipidol* 2006;17(2):170-5.
4. Ukkola O. Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander. *European Journal of Endocrinology* 2002;147(5):571-4.
5. Beltowski J. Apelin and visfatin: Unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;1(6):112-9.
6. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol* 2007;67(2):208-11.
7. Akdeniz N, Kuyumcuoğlu U, Kale A, Arikan S, Kale E, Erdemoğlu M. Resistin may not associate with gestational diabetes mellitus although insulin resistance. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38(3):236-8.
8. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
9. Ergeneli MH, Durukan T. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Ed: Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu LS, Yaralı H, Yüce K, Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. S 347-352, Nobel, Ankara, 2008.
10. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: *Diabetes Care*, 20(7), 1997.
11. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1769-72.
12. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İ. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi, *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26(1):134-8.
13. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54(2):247-53.

14. Catalano P, Tyzbir ED, Roman NM. Longitudinal Changes in insulin release and insulin rezistance in non-obese pregnant women. *Am J obstet Gynecol* 1991;165(6):1667-72.
15. Sozen T. Gelelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji 'temel ve klinik' Kologlu S(ed) Medical Network*, 1. baskı Ankara 1996;5:501-12.
16. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2(40):83-8.
17. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29(12):1023-35.
18. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304(22):1331-4.
19. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed. N. J. Philadelphia, 1999;14(7):964-95.
20. Baird JD. The state of the art in diabetic pregnancy. *Diabetes Mellitus Pathophysiology and Therapy*. Springer Verlag, Bayer Symposium 262-7, 1998.
21. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. *Williams Obstetrics* 21th ed. Appleton & Lange:567-618, 2001.
22. İsmail D, Ozlem O. Diabetes Mellitus ve Gebelik. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 1. baskı. Guneş Kitabevi Sayfa:435-450, 2006.
23. Stephan C, Elizabeth S. Diabetes mellitus. In: Michael T. Mc. Dermott eds. *The Endocrine Secrets*. 1th ed. Hanley and Belfus Medical Publishers: 1-61, 2004.
24. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy İn: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7th ed. Philadelphia: J.B.Lippincott Company: 343-350,1997.
25. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
26. Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM. Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 2000;321(7260):545-7.
27. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193-205.

28. American college of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin No. 30. Washington, DC: ACOG, 2001.
29. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
30. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):768-73.
31. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet* 1995;346(8968):157-61.
32. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325(13):911-6.
33. American Diabetes Association. Position statement. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29 (Suppl.), 2006.
34. William N. Spellacy. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: James R. Scott, Philip J. Disaia, eds. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company: 343-350, 1997.
35. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E; The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13(7):449-51.
36. Thomas R, Creasy RK, Resnik R, Moore. Diabetes in pregnancy. *Maternal-Fetal Medicine* 2004;5(7):1023-61.
37. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller J, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15(10):1251-7.
38. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull* 2001;60(1):173-81.
39. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998;7(6):292-5.
40. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insulin dependent diabetes in Sweden: Acute pregnancy complications. *Am J Perinatol* 1993;10(4):330-3.
41. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):641-50.
42. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series Number 854. Geneva: World Health Organization, 1995.
43. Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(3):129-34.

44. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(3):653-60.
45. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):193-205.
46. Chen XD, Lei T, Xia T, Gan L, Yang ZQ. Increased expression of resistin and tumour necrosis factor- α in pig adipose tissue as well as effect of feeding treatment on resistin and cAMP pathway. *Diabetes Obes Metab* 2004;6(4):271-9.
47. Berger A. Resistin: a new hormone that links obesity with type 2 diabetes, *BMJ* 2001;322(7280):193-4.
48. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002;13(1):18-23.
49. Ergün A. Yağ hücrelerinden salınan maddeler, resistin ve insülin direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2003;56(1):25-30.
50. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine, RV, O'Rahilly S. Resistin/ Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. *Diabetes* 2001;50(10):2199-202.
51. Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS letters* 2001;507(2):147-50.
52. Revollo JR, Grimm AA, Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(2):164-70.
53. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab* 2007;6(5):363-75.
54. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005;11(8):344-7.
55. Samal B, Sun Y, Steans G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and Characterization of the cDNA Encoding a Novel Human Pre-B-Cell Colony-Enhancing Factor. *Mol Cell Biol* 1994;14(2):1431-7.
56. Hainer DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Woltz M. The release of the adipokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49(11):1909-14.

57. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):64-73.
58. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and Insulin Resistance *Mol Med* 2008;14(11-12):741-51.
59. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38(1):71-2.
60. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;187(4):1051-8.
61. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818):307–12.
62. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Ogawa Y, Nakao K, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88(3): 1394-7
63. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-Bcellcolonyenhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(1): 295-9
64. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M, Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia, *Clinical Endocrinology* 2012; 76(1), 2–11
65. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2009; 25(4): 258–263
66. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology* 2005; 186(3): 457–65
67. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A, Hassiakos D, Panoulis C, Deligeoroglou E, Creatas GK Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(2):112-8
68. Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabate M, Broch M, Fernandez-Real JM, Simon I. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology* 2008;158(2): 173–178
69. Wang J, Wang SH, Shang LX, Dong X, Wang X, Zhang F, Wu N, Xu LM, Ye YY. Retraction. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(10):1518.

70. Mohamed MH, Gad GI, Ibrahim HY, El Shemi MS, Moustafa MF, Atef SH et al. Cord blood resistin and adiponectin in term newborns of diabetic mothers. *Arch Med Sci* 2010;6(4):558-66.
71. Di Simone N, Di Nicuolo F, Sanguinetti M, Castellani R, D'Asta M, Caforio L, Caruso A. Resistin regulates human choriocarcinoma cell invasive behaviour and endothelial cell angiogenic processes. *J Endocrinol* 2006; 189(3): 691–9.
72. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi M, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2007;66(3): 447–53
73. Zhaoxia L, Ying W, Danqing C. Changes in visfatin levels after oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes mellitus, *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(3):76-9.
74. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* 2009; 37(3), 206–17
75. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50(5), 1033–7.
76. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, Tsai EM. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2006; 13(5), 364–7.
77. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-Bcell colony enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(1): 295-9.
78. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewi-Kurylonek N, Nikolajuk A. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(1):68–75
79. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, Tura A, Wolzt M, Kautzky-Willer A. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(7):1889–91
80. Akturk M, Altinova AE, Mert I, Büyükkagıncı U, Sargin, Danışman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(7):610–3

81. Rezvan N, Hosseinzadeh-Attar MJ, Masoudkabar F, Moini A, Janani L, Mazaherioun M. Serum visfatin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1257-62
82. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007;50(5):1033–7,
83. Ma Y, Cheng Y, Wang J, Cheng H, Zhou S, Li X. The changes of visfatin in serum and its expression in fat and placental tissue in pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(1):60–5
84. Coşkun A, Ozkaya M, Kiran G, Kılınc M, Arikan DC. Plasma visfatin levels in pregnant women with normal glucose tolerance, gestational diabetes and pre-gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(9):1014–8
85. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal Serum Visfatin at 11–13 Weeks of Gestation in Gestational Diabetes Mellitus *Clin Chem.* 2011;57(4):609-13.
86. Skvarca A, Tomazic M, Krhin B, Blagus R, Janez A. Adipocytokines and insulin resistance across various degrees of glucose tolerance in pregnancy. *J Int Med Res* 2012;40(2):583-9.