

**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**GESTASYONEL DİYABETİK GEBELERDE  
DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNDE MATERNAL KAN VE UMBİLİKAL  
KORD KANI LEPTİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Murat YATMAN**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Müge HARMA**

**Şanlıurfa  
2006**

**TEZ YAZIM KURALLARI**  
( Tezin Kabul ve Onay Belgesi)

**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**Dr.Murat YATMAN’ın hazırladığı “Gestasyonel Diyabetik Gebelerde Doğum Ağırlığı Üzerinde Maternal Kan ve Umbilikal Kord Kanı Leptin ve İnsülin Düzeyleri Arasındaki İlişki” başlıklı tezi 07.07.2006 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Doç.Dr.Mehmet İbrahim HARMA**  
**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı**

**Doç.Dr.Hasan KAFALI**  
**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**  
**Başkanı**

**Yrd.Doç.Dr.Mustafa CENGİZ**  
**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Anesteziyoloji ve Rean.ABD**

**Doç.Dr.Ercan YENİ**  
**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Üroloji Anabilim Dalı Başkanı**

**Yrd.Doç.Dr.H.İlyas ÖZARDALI**  
**Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Patoloji ABD Başkanı**

**O N A Y**

...../...../2006

**D E K A N**



**T. C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı**

**GESTASYONEL DİYABETİK GEBELERDE  
DOĞUM AĞIRLIĞI ÜZERİNDE MATERNAL KAN VE UMBİLİKAL  
KORD KANI LEPTİN VE İNSÜLİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Murat YATMAN**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Müge HARMA**

**Şanlıurfa**

**2006**

## TEŐEKKÜR

Tezimin gerçekleŐmesinde ve uzmanlık eğitimimde her konuda yardımını gÖrdüğüm, bana her zaman desteğini, sabır, içtenlik ve titizlikle sÜrdüren, danıŐman hocam Doç. Dr. MÜge HARMA'ya saygılarımı ve Őukranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden her türlü destek ve yardımı gÖrdüğüm kliniğimizin değerli Öđretim üyeleri Doç. Dr. Mehmet İbrahim HARMA, Doç. Dr. Hasan KAFALI ve Yrd. Doç. Dr. Ferda VERİT' e ayrıca teŐekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda çalıŐan tüm mesai arkadaşlarıma özellikle tezimin hazırlanmasında çok emeği olan değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Cevdet ÖKSÜZLER, Uzm. Dr. Hülya ARTUÇ, Uzm. Dr. Meral ERDEM, ArŐ. Gör. Dr. Mustafa PEHLİVAN, Pediatri Ana Bilim Dalı araştırma görevlilerine, Anesteziyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Zeynep BAYSAL ve Biyokimya Ana Bilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Őahabettin SELEK ve bilim uzmanı Hakim ÇELİK'e teŐekkür ederim.

Dr. Murat YATMAN

Mayıs 2006, Şanlıurfa

# İÇİNDEKİLER

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Diyabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Diyabetes Mellitusun Sınıflaması.....	3
2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	6
2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	6
2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	7
2.1.2.3.1. Tarihçe.....	7
2.1.2.3.2. Tanım.....	8
2.1.2.3.3. Diyabetin gebelikteki metabolik değişiklikleri.....	8
2.1.2.3.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da tarama testleri.....	11
2.1.2.3.5 Gestasyonel Diyabetes Mellitus’da tanı testleri.....	13
2.2. Leptin.....	15
2.2.1. Tarihçe.....	15
2.2.2. Leptin salgılanması.....	16
2.2.3. Leptin’in yarılanma ömrü ve metabolizması.....	17
2.2.4. Leptin’in fonksiyonu ve regülasyonu.....	17
2.2.5 Leptin ve adipoz doku.....	20
2.2.6. Leptin ve gebelik.....	21
2.2.7. Leptin ve diyabetik gebelik.....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	25
3.1. Örneklerin hazırlanması ve çalışılması.....	25
3.1.2. Leptin ölçüm yöntemi.....	25
3.1.3. İnsülin ölçüm yöntemi.....	25
3.2. İstatistiksel analiz.....	26
<b>4. BULGULAR</b> .....	27
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	32
<b>6. SONUÇ</b> .....	36
<b>7. KAYNAKLAR</b> .....	37

## KISALTMALAR

GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	World Health Organisation
ADA	American Diabetes Association
ACOG	American College of Obstetrician and Gynecologist
NDDG	National Diabetes Data Group
ADA	American Diabetes Association
Mg/dl	Miligram/desilitre
MEq/L	Miliekuvalan/Litre
GnRH	Gonadotropin serbestleştirici hormon
FSH	Folikül stimulan hormon
LH	Luteinizan hormon
TNF	Tümör nekroz faktör
NPY	Nöropeptid Y
PCOS	Polikistik over sendromu
PGH	Plasental growt hormon
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IGFBP-1	IGF-binding protein-1
LPS	Lipopolisakkarid
IL-6	İnterlökin-6

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo I.</b> Diyabetik gebelikte White sınıflandırması	5
<b>Tablo II.</b> Gebelikte diabetin NDDG' ye göre sınıflandırılması	5
<b>Tablo III.</b> Tip I ve II diyabetin ayırıcı özellikleri	7
<b>Tablo IV.</b> Erken gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar)	9
<b>Tablo V.</b> Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 hafta sonrası)	10
<b>Tablo VI.</b> O' Sullivan ve Mahan'ın OGTT kriterleri	13
<b>Tablo VII.</b> Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan veya plazmadaki değerler	14
<b>Tablo VIII.</b> Carpenter ve Coustan' ın kriterleri	14
<b>Tablo IX.</b> Gestasyonel diyabet gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun demografik özellikleri	27
<b>Tablo X.</b> Gestasyonel diyabet gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun korelasyon özellikleri	28



## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Grafik I.</b>	Gestasyonel diyabetik grupta kord leptini ve doğum ağırlığı arasında korelasyon grafiği	29
<b>Grafik II.</b>	Kontrol grupta kord leptini ve doğum ağırlığı arasında korelasyon grafiği	29
<b>Grafik III.</b>	Gestasyonel diyabetik grupta kord insülini ve doğum ağırlığı arasında korelasyon grafiği	3
<b>Grafik IV.</b>	Kontrol grupta kord insülini ve doğum ağırlığı arasında korelasyon grafiği	30
<b>Grafik V.</b>	Gestasyonel diyabetik grup kontrol grubunda yenidoğan ağırlığı ve anne BMI arasında korelasyon grafiği	31
<b>Grafik VI.</b>	Kontrol grubunda yenidoğan ağırlığı ve anne BMI arasında korelasyon grafiği	31

## ÖZET

Çalışmamızda, Gestasyonel Diyabetes Mellitus'u (GDM) olan gebeler ile sağlıklı, normal gebelerde, umbilikal kordon kanı ve anne kanında, leptin ve insülin seviyelerini araştırarak bunların doğum ağırlığı üzerine olan etkisini belirlemeyi amaçladık.

Çalışma grubunda 30 gestasyonel DM'li gebe ve kontrol grubunda 30 sağlıklı gebe yer aldı. Olguların tümünden doğum öncesi venöz kan örnekleri ile doğumdan hemen sonra umbilikal kordon kan örnekleri alındı. Annelerin vücut kitle indeksleri (VKİ) ve yenidoğanların ağırlıkları belirlendi. Kan örneklerinde leptin ve insülin seviyeleri ölçüldü. Leptin manuel olarak gama sayacında, radioimmünoassay yöntemi ile ticari kit (human leptin IRMA, Diagnostic Systems Laboratories, DSL, USA) kullanılarak ölçüldü. İnsülin, Immulite 2000 cihazında elektrokemilüminesans yöntemiyle, rutin kit (BDPC, DPC, USA) kullanılarak çalışıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 11.0 paket programı ile yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Student's *t*-testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ortalamalar mean  $\pm$  SD olarak alındı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

Gestasyonel DM'li gebelerde umbilikal kord kanı leptin ( $p < 0.001$ ) ve insülin ( $p < 0.001$ ) seviyeleri, maternal VKİ ( $p < 0.001$ ) ve yenidoğan ağırlığı ( $p < 0.01$ ), sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulundu. Sağlıklı gebelerde maternal kan leptin ( $p < 0.05$ ) ve insülin ( $p < 0.05$ ) seviyeleri, gestasyonel DM'li gebelere göre daha yüksek bulundu. Gestasyonel DM'li gebe grubunda umbilikal kord kanı leptin seviyeleri ve doğum ağırlığı arasında korelasyon bulunurken ( $p < 0.05$ ,  $r: 0.03$ ), kontrol grubunda korelasyon saptanmadı ( $p < 0.9$ ,  $r: 0.1$ ). Her iki grupta da maternal kan leptin seviyesi ve doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı. Hem gestasyonel DM'li gebelerde, hem de sağlıklı normal gebelerde yenidoğan ağırlığı ( $p < 0.001$ ,  $r: 0.8$ ) ve maternal VKİ ( $p < 0.001$ ,  $r: 0.7$ ) arasında korelasyon bulundu.

Çalışmamızda sağlıklı gebelerle gestasyonel DM'li gebeler arasında umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin gestasyonel DM'li gebelerin lehine anlamlı olarak yükselmiş bulunması, umbilikal kord kanı leptin düzeylerinin, umbilikal kord kanı insülin düzeyleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanması, umbilikal kord kanında hiperinsülinemi ve hiperleptineminin, artmış yenidoğan ağırlığı üzerindeki pozitif korelasyonu açıklaması ve leptin—insülin arasındaki agonist etkiyi göstermesi açısından

önemlidir. Maternal kan leptin düzeyi ile umbilikal kord kanı insülin düzeyi, anne VKİ ve yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı korelasyon olmaması, insülin dışındaki hormonlar tarafından özel yağ doku depolarından leptin salgısının arttırıldığını veya plasenta gibi başka leptin kaynakları olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda umbilikal kord kanı leptin seviyesi ve yenidoğan ağırlığı arasında gestasyonel DM'li grupta korelasyon görülürken, kontrol grubunun kendi içinde korelasyon görülmemesi, gestasyonel DM'li gebelerde yenidoğan kilosunun regülasyonunda, leptinin daha etkin olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Enerji balansı, metabolik substratlar ve insülinle olan kompleks ilişkileri göz önüne alındığında, leptinin gestasyonel DM'li annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlıkları üzerine olan etkisini ortaya koymak ve bunun diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde perinatal sonuçları iyileştirebilmek için rutin kullanıma girebilmesi için, daha çok sayıda olgunun yer alacağı, prospektif çalışmalar düzenlenmelidir.

***Anahtar Kelimeler:*** gestasyonel diyabet, umbilikal kord kanı, leptin, insülin, yenidoğan ağırlığı

## SUMMARY

In our study, we aimed to figure out the the impact of leptin and insulin levels on birth by determining them in umbilical cord and maternal blood in healthy normal pregnant and in the pregnant having gestational Diabetes Mellitus (GDM)

Pregnants with GDM took place in the study group and 30 healthy pregnant took place in the control group. Antepartum venous blood samples and umbilical blood samples were taken right after birth. The body mass indexes (BMI) of the mothers were calculated and birth weight of the newborns were measured. Leptin was measured by radioimmunoassay method in the Gamma Counter via commercial kit (human leptin IRMA, Diagnostic Systems Laboratories, DSL, USA). Insulin was assessed with Immulite 2000 device by electrochemiluminescence method via commercial kit (BDPC, DPC, USA). The statistical assessment was conducted by means of SPSS 11.0 package program. Student's t-test was used in order to compare patient and control groups. The interaction between the parameters which were studied on, was assessed through Pearson Correlation Analysis. Averages were taken as mean $\pm$ SD. A  $p < 0.001$  was accepted as significant.

The umbilical cord blood leptin ( $p < 0.001$ ) and insulin levels ( $p < 0.001$ ), maternal BMI ( $p < 0.001$ ) and newborn weight ( $p < 0.01$ ) were all found increased in comparison to pregnant with GDM. While a correlation was found between umbilical cord blood leptin level and birth weight in the pregnant women with GDM, no such correlation was detected in the control group.

In neither group there was a correlation between maternal blood leptin level and birth weight. In both pregnant with GDM and healthy normal pregnant, a correlation was observed between newborn weight and maternal BMI.

Following detections which were carried out in our study are significant, the umbilical cord blood leptin levels among the pregnant with GDM were found to be higher when compared to the healthy pregnant, there was a positive correlation between umbilical cord blood leptin levels and umbilical cord blood insulin and leptin levels increased significantly in comparison to the control group, the fact that hyperinsulinemia and hyperleptinemia in the umbilical cord blood explain the positive correlation on the increased newborn weight is also significant in terms of revealing the agonist effect between leptin and insulin. The facts that there is no significant correlation between maternal blood leptin level and umbilical cord blood insulin and there is no significant correlation between mother BMI and newborn weight remind us that leptin secretion was enhanced from special fat tissues by hormones apart from insulin or other leptin sources such

as plasenta. It is also remarkable that, while there was a correlation in the group with GDM between umbilical cord blood leptin level and newborn weight, there was no correlation in its own in the control group in terms of the fact that leptin is more effective in the regulation of the weight of newborns.

When leptin's complex interactions with metabolic substrates and insulin were taken into account, prospective studies in which more cases should take place in order to put forth the impact of leptin on the birthweights of the babies of mothers with GDM and to let it improve the perinatal results of pregnancies complicated by diabetes by putting it into a routine practice.

***Key Words:*** gestational diabetes mellitus, umbilical cord blood, leptin, insulin, newborn weight

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite (ob) geninin ürünü olan leptin, 16 kDa ağırlığında ve 167 aminoasitten oluşmuş bir proteindir. Adipositlerde sentezlenerek kan dolaşımına salınan bu proteinin, santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile yeme alışkanlığı ve enerji dengesinin kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir.

Leptin ve insülin arasında karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Yalnızca insüline duyarlı kişilerde, bazal insülin ve leptin konsantrasyonları pozitif korelasyon göstermektedir. Langerhans adacıklarında üç farklı tipte leptin reseptörü bulunur ve etkisini, buradan insülin salgısını azaltarak gösterir. Leptin diğer yandan, hem adipoz hem de non adipoz dokularda, yağ asitlerinin trigliseridlere esterifiye olmalarını önler ve bu dokuların insüline olan duyarlılığını korur.

İnsülin, ob geni üzerindeki etkisini ve leptin üretimini, adipositler üzerindeki trofik etkisi ile doğrudan veya glukokortikoid aracılı bir mekanizma ile dolaylı olarak düzenler. İnsülin'in adipositlerden ve epididimal yağ yastıklarından leptin ekspresyonu ve salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir.

Maternal leptin düzeyi ile umbilikal kord kanı leptin düzeyleri arasında korelasyon olmaması, özel yağ dokusu depolarından leptin salgısının, insülin dışı hormonlarca arttırıldığını veya plasenta gibi başka leptin kaynakları olan dokuların varlığını akla getirmektedir.

Gebelikte hiperinsülinemi ile hiperleptineminin birlikte bulunması, leptinin insülin salgılanmasını inhibe edici etkisi ile uyumsuz değildir çünkü gebelikteki insülin hipersekresyonu, maternal insülin direncini kompanse etmektedir. Böylelikle, periferel dokular tarafından glukoz ve yağ asidi alımı ve depolanması arttırılır. Gebelikte leptin konsantrasyonundaki değişiklikler ile tetiklenen uzun dönemde artmış insülin salgı cevabı ve üzerine eklenen maternal insülin salgısının akut düzenlenmesi, annenin besin depolarıyla fetal büyümenin besin ihtiyacının sağlanmasını düzenler. Tip I diyabetiklerde, yüksek leptin reseptörleri seviyelerinin bulunması, leptin fonksiyonunda bir direncin olduğunu ve bunun aşırı kilo almada rol oynayabileceği belirtilmektedir. Kronik insülin kullanan kadınlarda, plasental leptin mRNA ve protein içeriğinin, daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyabetik gebelerde maternal ve plasental leptin düzeylerinin birbirleriyle korele olmaması, plasental leptinin maternal dolaşımına salınmadığını göstermektedir. İnsülin tedavisi alan diyabetik gebelerin fetüslerinde, umbilikal kord leptin seviyelerinin artmasının, artmış maternal glukoz

seviyelerinin fetüste insülin salgılanmasını uyarması ve sonuçta artmış insülinin, adipoz dokuda ob genini uyararak leptin salınımına neden olduğu belirtilmektedir [1, 2].

Çalışmada amacımız, gestasyonel diyabetik gebeler ve her hangi bir hastalığı olmayan sağlıklı gebelerde maternal kan ve umbilikal kord kanı leptin ve insülin seviyelerinin arasındaki ilişkiyi inceleyerek, bunun yenidoğanların doğum ağırlıklarına olan etkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1 Tanım

Diyabetes mellitus (DM); pankreasın insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülinin etkisinin mutlak ya da göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Anormal yükselmiş kan glukoz seviyesinin yol açtığı metabolik bozukluklar nedeniyle oluşan bir klinik tablo söz konusudur [3].

#### 2.1.2. Sınıflama

##### I. Tip 1 DM

- a. immun kaynaklı
- b. idiyopatik

##### II. Tip 2 DM

- a. non obez
- b. obez

##### III. Diğer spesifik tipler

- a. pankreas P hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
- b. insülinin etkisinde genetik bozukluklar
- c. pankreasın ekzokrin hastalıkları
- d. endokrinopatiler
- e. ilaç kullanımına bağlı
- f. enfeksiyonlar
- g. immun diyabetin bilinmeyen formları
- h. diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar

##### IV. Gestasyonel DM

##### V. Bozulmuş glukoz toleransı ve yüksek açlık glukozu

DM tanısı sıklıkla, anamnezde polifaji, polidipsi, poliüri, kilo kaybı öyküsü ve kan glukoz düzeylerinin yüksek bulunmasıyla konulmaktadır. Klasik semptomların varlığında, tesadüfî ölçülen kan glukoz seviyesinin (venöz plazmada) 200 mg/dL'nin üzerinde saptanması



veya açlık kan glukozunun 140 mg/dL'nin üzerinde olması, DM tanısı koydurur. Klinik ve laboratuvar bulgularla tanı konulamadığı hallerde, metabolik bozukluk, glukoz yükleme testleriyle saptanır. Bu amaçla 75 gr glukoz ile yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'inde, açlık kan glukozu 140 mg/dL'nin üstünde ise, 2. saat veya başka bir saatteki ölçüm değerinin 200 mg/dL'nin üstünde olmasıyla DM tanısı koyulur. 200 mg/dL üstündeki tek ölçüm, bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanır [4].

Gebelikte DM'un sınıflandırılması, 1949 yılında White tarafından yapılmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde temel olarak metabolik, obstetrik ve diğer risk faktörlerinin prognozla ilişkisi ortaya konulmuştur. Buna göre hastalar en iyi prognozdan (A), en kötü prognoza (F) doğru sınıflandırılmaktadır. İlerleyen yıllarda bu sınıflandırmaya renal transplantasyon ve iskemik kalp hastalığı da katılmıştır [3, 4].

Class A diyabetikler, sadece kimyasal diyabeti olan yani, OGTT'si bozuk ama açlık ve postprandial plazma glukoz değerleri normal/normale yakın olan hastalardır. Bu hastalarda hiperglisemi, esas olarak diyet ile regüle edilir fakat insülin ile tedavi edilen Class A diyabetiklerin sayısı arttıkça, bazı araştırmacılar bu sınıflandırmanın da bir alt sınıflandırmasını yapmışlardır (Tablo I) [4].

**Tablo I.** Diyabetik gebelikte White sınıflandırması

Sınıf	Tanım
A	Anormal glukoz tolerans testi. Asemptomatiktir, yalnız diyet normoglisemiye sağlayabilir.
B	Erişkinlikte başlayan (>20 yaş) ve kısa süreli (10 yıldan kısa) hastalık
C	Erken başlayan (10-19 yaş) ve uzun süreli (10- 19 yıl) hastalık
D	10 yaş altında başlayan ve çok uzun süreli (20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (retinopati)
F	Renal hastalık
R	Proliferatif retinopati
RF	Renal hastalık ve retinopati
H	Atherosklerotik kalp hastalığı
T	Renal transplantasyondan sonraki gebelik

Gestasyonel DM

	Açlık plazma glukozu		Postprandial plazma glukozu
A1	<105mg/dL	ve	<120mg/dL
A2	>105mg/dL	ve/veya	>120mg/dL

WHO ve NDDG (National Diabetes Data Group) tarafından yapılan sınıflama ise daha çok etyolojiye dayalıdır (Tablo II) [5].

**Tablo II.** Diyabetik gebelikte NDDG sınıflandırması

<b>Pregestasyonel DM</b>	
	Tip I DM
	TipII DM
	Sekonder DM
<b>Gestasyonel DM</b>	
	Gebelikte bozulmuş glukoz toleransı
	Önceden tanı almamış, gebelik öncesi var olan diyabet
	Önceden tanı almamış, gebelik öncesinde var olan bozulmuş glukoz toleransı

### 2.1.2.1. Tip 1 DM

Pankreas beta hücresinin selektif ve ilerleyici harabiyeti, insülinin ciddi ve mutlak kaybına neden olmaktadır. Tip 1 DM'nin etiyolojisinden genetik eğilim, otoimmünite ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal geçişin %40–45 arasında olduğu saptanmıştır. Hastalığı hazırlayan diğer faktörler arasında HLA (human leucocyte antigens) antijenleri önemli yer tutar. Özellikle 6. kromozomun kısa kolunda B ve D fokusunda gelişen genlerin kodlandığı B8–15 ve DR3-DR4 antijenlerinin varlığı, Tip 1 DM oluşumu hazırlayan en önemli kalıtsal nedendir. Ayrıca bu tip diyabette oto-immünite ve buna bağlı antikorların varlığı da diyabetin ortaya çıkmasında etken faktörlerdir. Otoimmün tipte (tip 1 A) pankreas P hücresinin adacık hücresi antikorları (ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorları, insülin antikorları, tirozinfosfataz, karboksipeptidaz H (K-CPH) antikorları gibi çeşitli komponentlerine karşı otoantikorlar bulunmaktadır. Yeni tanı konmuş tip 1 diyabetli hastalarda % 85 vakada kanda adacık hücre antijen ve antikorlarının dolaştığı tespit edilmiştir. Klinik semptomlar, sağlam P hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlamaktadır [6, 7].

Virütik enfeksiyonlar pankreas Langerhans adacıklarında "insülitis" oluşturan ve organizmada immun reaksiyonun oluşturacak tetiğin çekilmesine neden olan faktörler içinde en önemli yeri tutar. Tip I DM her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30 yaşın altında başlamaktadır. Ketozis, bu tip hastalarda sık görülmektedir. Hastaların %15'inde familial adacık hücresi antikorları saptanmaktadır [8].

### 2.1.2.2. Tip II DM

Tip 2 DM, bozuk insülin salınımı ve end organ duyarsızlığı ile karakterize multifaktöryel bir hastalıktır. Tip 2 DM'de hiperglisemi en önemli özellik olup, bunun yanında insülin direnci, glukoz tolerans bozukluğu, pankreas P hücre disfonksiyonu da görülmektedir. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar ve olguların %80' i obezdir. Bunlardan kalıtsal geçiş %80–90 oranındadır. Aile öyküsü dikkat çekicidir. Etiyolojisinde, kalıtsal faktörler ve çevre faktörleri – obezite, gebelik ile gelişen hiperinsülinizm ve bunun sonucu ortaya çıkan insülin direncinin olayı başlattığı ve kısır döngü ile bu olayın beta hücresi yetersizliğine gittiği kabul edilmektedir. İnsulin direnci oluşmasında dokularda, bilhassa adale dokusunda insülin reseptör ve postreseptör bozukluğun mevcudiyeti ile glukoz taşıyıcılarının bozukluğunun da söz konusu olduğu ortaya konmuştur [3, 6]. Oral antidiyabetiklerin teratojenik etkilerinin olmasının yanı sıra fetal hiperinsülinemi ve neonatal hipoglisemiye yol açtıkları için gebelikte kullanımları

sakıncalıdır. Bu hastalar ketozise dirençlidir ve metabolik komplikasyon olarak non-ketotik hiperosmolar koma görülebilmektedir [4].

**Tablo III.** Tip I ve II DM ayırıcı özellikleri

<b>Klinik özellikler</b>	<b>Tip I DM</b>	<b>Tip II DM</b>
Başlangıçta şişmanlık	Sık değil	Sık
Metabolik ketoasidoz	Ketoza eğilimli	Ketozis ender
Başlangıç yaşı	Genellikle genç (30 yaş altı)	Daha yaşlı (30 yaş üstü)
İnsülin düzeyleri	Düşük/yok	Değişken
Semptomların başlaması	Akut/subakut	Genellikle yavaş
Adacıklara karşı antikor	Başlangıçta var	Yok
Tedavi	Yaşam boyu insülin	Diyet veya oral hipo glisemikler yeterli ancak insülin gerekebilir.
Aile öyküsü	Sık değil,	Sık, prevalans artmış
Genetik lokus	6. kromozom	11. kromozom
HLA ile ilişki	Var	Yok
Diğer otoimmün hastalıklarla ilişki	Var	Yok
Akut komplikasyonlar	Ketoasidoz	Hiperosmolar koma

### 2.1.2.3. Gebelikte DM

#### 2.1.2.3.1 Tarihçe

Yüzyılın başında, diyabetik kadınlarda infertilite önemli bir sorundu ve gebe kalabilen az sayıda kadın için de prognoz kötü seyirliydi. Anne ölümü gerçek bir tehdit olup perinatal sağkalım sadece %40'tı. 1922 yılında insülin'in bulunmasıyla, fertilité oranları düzelmiş ve zamanla maternal mortalite azalmıştır. Ancak bu süreçte perinatal sağkalımda belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Perinatal mortaliteyi azaltmak için, obstetrisyenler doğumun zamanlaması ve şekli üzerinde yoğunlaşmışlardır. Böylece 1930'lardan itibaren fetal makrozomi ve intrapartum ölüm ilişkisinin anlaşılması sezaryen doğum sıklığının artmasına yol açmıştır. Fakat açıklanamayan geç antepartum ölümler ve prematürite ile sonuçlanan erken doğumlar problem olmaya devam etmiş olup 1949'da maternal diyabetin seyri ile orantılı olan fetal riskin gösterilmesi esasına dayalı olan White sınıflamasının geliştirilmesi, doğumun zamanlaması konusunda faydalı veriler sunduğundan, perinatal mortalitenin

azalmasına yardımcı olmuştur. Bu tedavi kriterleri sağkalımı 1950'lerde yaklaşık %85 oranında düzeltmiştir. Takip eden yıllardan günümüze kadar, diyabetik kadınlar ve yenidoğanların tedavisi ile ilgili geliştirilen yenilikler, malformasyonlar haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur.

#### **2.1.2.3.2. Tanım**

Gestasyonel DM ilk kez gebelikte saptanan, çeşitli şiddet derecelerindeki karbonhidrat intolaransı olarak tanımlanır. Gestasyonel DM, Tip I ve Tip II DM'ye göre daha hafif seyreden bir glukoz intoleransıdır. Bununla birlikte hipergliseminin derecesine bağlı olarak makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi gibi neonatal metabolik sorunlar ve komplikasyonlarda artış olması, kliniğin önemini ortaya koymuştur [9].

Gestasyonel diyabet prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterir. Zenci, İspanyol, yerli Amerikan, Asya toplumlarında prevalans, beyaz kadınlara oranla daha yüksektir. Ayrıca prevalans, test metodu ve diagnostik kriterlere göre de farklılık gösterir.

#### **2.1.2.3.3 Diyabetin gebelikteki metabolik değişiklikler**

İnsülinin 1921 yılında keşfinden önce diyabetik kadınlarda gebelik nadir görülürdü, çünkü hastalar gebe kalabilecek kadar uzun yaşamazlardı. Eğer konsepsiyon olursa bu durum %30 annenin ve % 90 bebeğin ölümü ile sonuçlanırdı. Diyabet fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla annedeki hiperglisemi düzelterek, maternal mortalite %0'a düşmüş, bebeğin yaşatılma şansı %97-98 'lere kadar yükselmiştir. Diyabetik gebeye uygun bakımın verilmesiyle konjenital anormalilere bağlı ölümler hariç tutulursa, perinatal mortalite hızı diyabetik gebelerle aynı düzeye gelmiştir [5].

Kronik bir hastalık olan DM, gebe bir kadında bulunduğu özel bir durum ortaya çıkar, çünkü büyüyen, gelişen ve olgunlaşan fetoplazental ünite için anne metabolizması gerekli beslenmeyi sağlamak üzere çeşitli değişiklikler gösterir. Glukoz seviyesinin ayarlanması ile major fetal komplikasyonlarda ve maternal fetal mortalite ve morbiditede azalma olur ve perinatal komplikasyonlar büyük ölçüde önlenir.

Erken gebelikte metabolizma: İlk trimesterinde depolanan enerji daha sonraki dönemlerde, büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için harcanır. Human plasental laktojen (HPL) ve kortizol iştah açar ve yağ depolanmasını sağlar. Estrojen ve progesteron pankreasta beta hücre hiperplazisi yaparak insülin üretimi ve salgılanmasını artırır. Anneden fetusa doğru olan sürekli geçiş nedeniyle annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan kadından

yaklaşık 15 mg/dL daha düşüktür. Aminoasit düzeylerinde de benzer bir düşüş izlenmektedir. Glukozun periferik tüketimin artışı annede açlık kan şekerinde düşüğe yol açar ve bu nedenle ilk trimesterde sıklıkla hipoglisemi görülür. Bu devre genellikle protein katabolizması ve glukoneogenesis arttığı devre olup, anabolik fazdır. Maternal protein depoları, glikojen ve yağ depoları artar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipogenezi arttıran, lipolizi frenleyen bir olaydır. Normal gebelerde glukagon düzeyi baskılanmıştır [4, 9].

İleri gebelikte metabolizma: İkinci trimesterde ilk trimestere göre daha yüksek açlık ve postprandial kan glukozu seviyeleri izlenir. Gebelik ilerledikçe açlık insülin seviyesi de ortalama 5 mU/L'ye çıkar. Bu dönemde HPL artışı görülür. Plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artan HPL, insülin salgılanmasına rağmen hücrelerin duyarlılığını azaltıp insülin rezistansı geliştirerek, gliseminin artmasına neden olur ve diyabetojenik etki gösterir. Maternal glukoz ve aminoasit kullanımı azalır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör bir bozukluğa bağlıdır. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserid, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları da artarak insülin rezistansı ve hiperglisemiye neden olmaktadır [4, 9].

Gestasyonel hormonların karbonhidrat metabolizması ile ilişkileri Tablo IV ve V'de gösterilmiştir. Gebeliğin ileri devrelerinde karaciğerin glikojen depolanması azalır, mobilizasyonu artar. Maternal açlık, ketoasidoza neden olur. Keton cisimleri plasentayı kolaylıkla geçer ve fetusu etkiler. Maternal hiperglisemi fetus pankreasını stimule ederek hiperplazi ve hiperinsülinemiye neden olur [3].

**Tablo IV.** Erken gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 haftaya kadar)

<b>Hormonal değişiklik</b>	<b>Etki</b>	<b>Metabolik Değişiklik</b>
Östrojen ↑	Doku glikojen depolanma ↑	Artan seks hormonları ve hiperinsülinemiye bağlı
Progesteron ↑	Periferik glukoz kullanımı ↑	anabolik etki
İnsülin sekresyonu ↑	Açlık plazma glukozu ↓	

**Tablo V.** Gebelikte karbonhidrat metabolizması (20 hafta sonrası)

Hormonal değişiklik	Etki	Metabolik Değişiklik
HPL ↑	Diyabetojenik glukoz toleransında ↓	Fetusa glukoz ve aminoasit sağlamak amacı ile hızlı
Prolaktin ↑	İnsülin rezistansı ↑	acıkma ve kolaylaşmış
Bağlı ve serbest kortizol ↑	Hepatik glikojen depolanması↓ Hepatik glukoz üretimi ↑	katabolizma

Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Fakat sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastada artmış insülin rezistansı gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin sağlayabilen, fakat gebeliğin artan rezistansını karşılayamayan kadında gestasyonel diyabet oluşur.

Gestasyonel DM'nin gebelik ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik-hormonal etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. Yağ metabolizmasının aktive olması insüline karşı dirençte, önemli rol oynamaktadır. Gebelikte plasentadan yapılan HPL, östrojen ve progesteron plasentanın diyabetojenik hormonları olarak adlandırılır. HPL güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10. haftasında artmaya başlayarak 20. haftasında artış 300 kata ulaşır. HPL lipolizi stimule ederek serbest yağ asitlerini, bunlarda periferde insülin direncini artırır [75].

Gestasyonel DM'nin tanı ve tedavisi önemlidir. Çünkü yetersiz kontrol bir dizi hastalığın insidansını arttırmaktadır. Bunlar; preeklampsi, polihidramnios, fetal makrozomi, operatif doğum, doğum travması, neonatal metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilürubinemi, polisitemi), perinatal mortalite, ileri yaşlarda diyabet gelişme riski ( %20–30), GDM' li anneden doğan çocuklarda obezite, glukoz intolaransı, geç adölesan ve genç yaşlarda diyabet gelişme riskinde artış olmasıdır.

Gestasyonel DM'li gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intolaransı hızla düzelme gösterir. Ancak bu hastalar, sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük risk taşırlar. Gestasyonel diyabetli hastaların %3-20'sinde diyabet kalıcı olabilir. Gestasyonel DM %60 gebede bir sonraki gebelikte tekrarlar. Son 30 yılda yapılmış çalışmalarına bakıldığında, gestasyonel DM sonrası diyabet gelişme oranları arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar

bildirilmektedir.(%34–87,5) Bunun nedeni diyabet tanısında kullanılan OGTT değerlendirmesinde WHO, O’Sullivan kriterleri gibi farklı kan glukoz değerlerinin kullanılmasıdır [10].

25 yaş üzerinde ortaya çıkan diyabet, tipik olarak tip 2 diyabettir. Ancak gestasyonel DM’li kadınların %10’unda dolaşan ada-hücre antikorları vardır. Tip I DM’nin latent formu olabilir, ancak bu hastaların Tip I DM geliştirme riskleri bilinmemektedir (21). Adacık hücre antikoruna ve glutamik asit dekarboksilaz antikoruna sahip sağlıklı kadınlarda ve gestasyonel DM’li kadınlarda, bu antikorların Tip I DM gelişmesinin güçlü prediktörleri olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Spesifik HLA allelleri de (DR3 ve DR4) doğum sonrası Tip I diyabet gelişiminde ilgili görülmektedir (11).

#### **2.1.3.3.4. Gestasyonel DM’de tarama testleri**

Tarama testi bir toplumda yüksek riskli grubu belirlemeye yarar. Tanı testinden farkı basit ve kolay biçimde sadece yüksek riskli grubu tespit etmeyi sağlamasıdır. Bir tarama testi ucuz olmalı, kolay uygulanabilmeli ve kişiyi rahatsız etmemelidir. Geçerli, güvenli, tekrarlanabilir olmalıdır. Sensitivitesi yüksek olmalı ancak spesifitesi tanı testi kadar yüksek olmamalıdır. Gestasyonel DM için en erken, en basit tarama testi anamnez almaktır. Gebe bir kadının DM geliştirme riskinin düşük olduğuna dair ipuçları şunlardır: [11].

- 25 yaş altında olmak.
- Gebelikten önce normal kilo,
- Gestasyonel DM prevalansı düşük etnik grup
- Normal glukoz toleransı öyküsü
- Kötü obstetrik öykü ve diyabet öyküsünün olmaması

GDM için yüksek risk faktörleri ise şunlardır:

- Şiddetli obezite
- Gestasyonel DM öyküsü
- Glukozüri
- Ailesel diyabet öyküsü

Klinik ve anamnezdeki risk faktörlerinin (makrozomik infant öyküsü, ailesel öykü ve obezite, gebelikte fazla kilo alımı ve glikozüri, proteinüri ve hipertansiyon) oral glukoz



tolerans testi için endikasyon olarak kullanılması önerilmiştir. Ancak çalışmalar, risk faktörlerinin olguların sadece %50'sini tanıyabildiğini göstermiştir [12, 13].

Öyküdeki risk faktörlerinin prevalansını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bunlar genellikle ailede diyabet hikayesi, daha önce makrozomik bebek ve kötü obstetrik anamnezdır. Populasyon taramalarında O'Sullivan, gestasyonel DM saptanan kadınların %53'ünde öyküde risk faktörü saptamıştır [14]. Benzer şekilde Lawin ve ark. öyküdeki risk faktörleri ile sensitiviteyi %46, Marquette ve ark. ise %50 olarak bulmuşlardır. Coustan ve ark., tarama yapılmış 6214 gebe kadında, öykünün gestasyonel diyabet tanısı için sensitivitesini %56 olarak saptamıştır [12, 13].

Bu çalışmalar gestasyonel DM'li hastaların yaklaşık %50'inde öyküde risk faktörü olmadığını ve eğer öykü tarama testi olarak alınırsa bu hastaların gözden kaçacağını ifade göstermektedir. Bu düşük sensitivite nedeni, öyküdeki ölü doğum, anomalili bebek gibi risk faktörlerinin sadece etkilenmiş bir gebelikte olmasındandır. Bu nedenle gestasyonel DM tarafından etkilenmiş ilk bebek, prospektif olarak tespit edilemeyecektir [11].

O'Sullivan, hikâye almaya karşılık daha sensitif bir yöntem geliştirmiş ve 50 gram glukozu oral verdikten 1 saat sonra, Somogy Nelson metoduyla venöz kanda glukoz tayini yapmıştır. Buna göre 50 gram glukoz yükleme testi sonucu 130 mg/dL'nin üzerinde olanlara 100 gram oral glukoz tolerans testi yapılarak kesin tanıya gidilmiştir. Bu çalışmada testin 130 mg/dL eşik değerinden %79 sensitivite. %87 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür [14].

Günümüzde kan glukoz ölçümü için venöz kan yerine venöz plazma kullanılmaktadır. Venöz plazma değeri, tam kandan %14 daha yüksektir. Ayrıca Somogy-Nelson metodu da değiştirilmiş ve glukoz oksidaz veya heksokinaz metoduna geçilmiştir. Bu yöntemler daha hassas olduğundan 5 mg/dL kadar daha düşük değerler vermektedir. Bu değişiklikler göz önüne alındığında O'Sullivan'ın ortaya attığı eşik değer 142 mg/dL'ye değiştirilmiştir. Coustan ve ark. heksokinaz metodu kullanarak gestasyonel DM taraması yapmışlar ve eşik değeri 130 mg/dL olarak belirlemişlerdir ki bu değer Somogy-Nelson metoduna göre 119 mg/dL'ye eşittir. 50 gr glukoz yükleme testi sonucu 130 mg/dL'nin üzerinde olan gebelerde 3 saatlik oral gukoz tolerans testi yapılmıştır. 50gr glukoz testi 130-139 mg/dL olanların %10'unda gestasyonel DM tespit edilmiştir. Somogy-Nelson eşiğın 130 mg/dL'den 140 mg/dL'ye çıkarılmasıyla oral glukoz tolerans testi ihtiyacı %23'den %14'e düşmüştür. Bu, her gestasyonel diyabet olgusunun tanısı için gereken maliyeti %12 olarak azaltmıştır. Bu nedenle 1986'da yayınladığı bildiride ADA (American Diabetes Association) ve ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) eşik değeri 140 mg/dL olarak, selektif taramayı önermiştir [12]. Tarama önerilen grup, 30 yaş ve üzerinde klinik veya anamnezde risk

faktörleri (gestasyonel DM hikâyesi, obezite, ailede gestasyonel DM hikâyesi, önceden makrozomik, anomalili veya ölü doğum hikâyesi) olanlardır. Ancak 1994'de yayınlanan bildiride ise taramanın popülasyona faydalarının henüz kanıtlanmadığı belirtilmekte ve bazı riskli popülasyonlarda universal tarama tercih edilirken başka toplumlarda selektif taramanın uygun olabileceği bildirilmiştir[15, 16].

#### 2.1.2.3.5. Gestasyonel DM’de tanı testleri

Tanı testi bir kişinin hasta olup olmadığını belirlemeye veya hastalık şüphesi bulunan kişinin durumunu açıklığa kavuşturmaya yarar. WHO, gebe kadınlarda gebe olmayanlar ile aynı kriterleri kullanmayı önerse de, gebelikteki metabolik değişiklikler göz önüne alındığında gebeliğe özgü bir tanı kriteri daha anlamlı görülmektedir. Çünkü hamilelikte glukoz metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle açlık glukoz seviyesinde azalma ve postprandial seviyede yükselme olur yani bir insülin direnci söz konusudur. Amaç perinatal mortalite ve morbiditeyi önleyebilen bir tanı yönteminin ortaya konmasıdır. Bunun için hamilelikteki değişiklikleri göz önüne alarak hazırlanmış bir yöntemin geliştirilmesi gerekmektedir. Gestasyonel DM’de tanı konusunda ilk kez 1964’de yayınlanan O’ Sullivan ve ark.’nın uyguladığı yöntemde; 2. ve 3. trimestrdeki gebelere 50 gram glukoz tarama testi, daha sonra 130 mg/dL’den yüksek çıkan gebelere 100 gram oral glukoz verildikten sonra venöz tam kan örneklerinde glukoz değerlerine bakılmıştır. Kan glukozu tam kanda ve Somogy-Nelson metodu kullanılarak ölçülmüş ve anormal kan glukoz değeri olanlara gestasyonel DM tanısı konulmuştur (Tablo VI) [16, 17].

**Tablo VI.** O’ Sullivan ve Mahan’ın OGTT kriterleri\*

Saat	Değer (O’Sullivan)	Değer (Mahan)
Açlık	90 mg/dL	90 mg/dL
1. saat	165 mg/dL	165 mg/dL
2. saat	143 mg/dL	145 mg/dL
3. saat	127 mg/dL	125 mg/dL

\* Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla değer anormal olmalıdır

İlerleyen yıllarda, çeşitli laboratuvarlarda, kan glukoz tespiti için venöz tam kan örneği yerine serum veya plazma örnekleri kullanılmaya başlanmıştır. 1979’da NDDG, plazma serum

örnekleri için O'Sullivan ve arkadaşlarının kriterlerine uyarlama yapmışlardır (Tablo VII). Çevrimler tam kan değerine %14 ekliyerek yapılmıştır. 165 mg/dL 'nin neden 170 mg/dL olduğu da açıklanmamıştır.

**TabloVII.** Oral glukoz tolerans testi için, NDDG kriterlerine göre venöz kan ve plazmadaki değerler\*

Saat	Venöz kan	Venöz plazma
Açlık	90 mg/dL	105mg/dL
1. saat	170 mg/dL	190 mg/dL
2. saat	145 mg/dL	165 mg/dL
3. saat	125 mg/dL	145 mg/dL

\*Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla değer anormal olmalıdır.

NDDG, O'Sullivan ve ark.'nın kriterlerini onaylamaktadır. Bununla beraber kan glukozunu ölçmek için teknoloji yeni metodlar sunmuştur. Somogy-Nelson metodu glukozun yanında 5 mg/dL civarında indirgenmiş substansları da ölçmektedir. Daha spesifik enzimatik yöntemler (glukoz oksidaz ve heksokinaz) ise hızla kullanıma girmiştir. Carpenter ve Coustan, plazmada glukoz oksidaz yoluyla kan glukozunu değerlendirmişler, O'Sullivan ve ark.'nın kriterlerinde ufak değişiklikler yapmışlardır. O'Sullivan ve ark.'nın yeni değerlerinden 5 mg/dL çıkarıp, %14 ekleyerek yeni değerler elde etmişlerdir. Carpenter ve Coustan'ın önerdiği bu kriterler Tablo VIII'de görülmektedir [18].

**Tablo VIII.** OGTT'de Carpenter ve Coustan kriterleri\*

Saat	Venöz kan (Somogy-Nelson)	Venöz plazma (Glukoz oksidaz)
Açlık	90 mg/dL	95 mg/dL
1.saat	165 mg/dL	180 mg/dL
2.saat	143 mg/dL	155 mg/dL
3.saat	127 mg/dL	140 mg/dL

\*Gestasyonel DM tanısı için iki veya daha fazla anormal değer olmalıdır.

Çok sayıda araştırmacı, OGTT'de iki veya daha fazla sayıda anormal değer varlığında gestasyonel DM tanısını konulmasını önermektedir. Çoğunluğun görüşü; tek değer

anormalliğinde 4 hafta sonra testin tekrar edilmesidir. Magee ve ark., NDDG kriterine göre tek anormal glukoz değerinin kötü sonuçları ile ilgili olabileceğini bu değer Carpenter-Coustan'a göre değerlendirmesinde ise 2 anormal glukoz değeri elde edileceğini ifade etmişlerdir. Fetal yan etki maternal hiperglisemi ile ilgilidir ve hafif glukoz anomalisi hafif makrozomi yaratmaktadır [18].

Carpenter Coustan kriterine göre tek anormal glukoz değeri elde edilen glukoz tolerans testi 1 ay içinde tekrarlandığında %34 gestasyonel DM tanısı konmaktadır [19].

Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında, düşük eşik değerlerle taranan toplumlarda gestasyonel DM tanısı %3 artacaktır. Populasyonun yaklaşık %25' inin 130 mg/dL üzerinde tarama değeri olacak ve bu hastaların %6'sında Carpenter Coustan kriterlerine göre OGTT ile diyabet tanısı konacaktır.

1998'de Fourth International Workshop-Conference tarafından gestasyonel DM tanısında Carpenter ve Coustan kriterlerinin kullanılması önerilmiştir. Bu konferansta ayrıca random glukoz örnekleme 200mg/dL'den büyük olması veya açlık serum glukozunun 126mg/dL'den büyük olması durumunda, ileri araştırma önerilmiştir. ADA tarafından önerilen tarama algoritmi de bu konferansın kriterlerini kullanmaktadır [20].

## **2.2. LEPTİN**

### **2.2.1. Tarihçe**

Leptin kelimesi, Yunanca zayıf anlamına gelen "*leptos*" kelimesinden türetilmiştir. İlk kez 1994 yılında Friedman ve ark. tarafından tanımlanan leptin, adipositlerde sentezlenerek kan dolaşımına salınan 16-kDa ağırlığında 167 aminoasidlik protein ürünüdür. Ob geninin ürünü olan leptin, başlıca adipoz dokuda ve daha az miktarda da plasentada üretilen bir hormondur. Santral sinir sistemi üzerine olan etkileri ile yeme alışkanlığında ve enerji dengesinin kontrolünde fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. [21].

İlk kez 1958 yılında G.R Hervey, fareler üzerine üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda yağ dokusundan salınan ve hipotalamus üzerine olan etkileri ile vücut ağırlığını regüle eden bir hormonun varlığı öne sürülmüştür. 1994'de Friedman ve ark., fare ve insan ob geni DNA'sını klonlamış, mutant bir gen olan obezite ob/ob geni bulunan farelerde saptadıkları bir protein seviyesinin düştüğünü, bunun da obeziteye sebep olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda bu gen 'Lep' geni olarak bilinmektedir. Bu genin ürünü olan leptin, vücut yağı ile nöroendokrin mekanizmalar arasındaki muhtemel ilişkilerin açıklanmasına yardım etmiştir. Adipoz dokuda leptin yapımı nöroendokrin kontrol altındadır. İnsan adipozit

kültürlerinde leptin yapımını hem insülin hem de kortizol uyarır. Bu durum enerji dengesi ve şişmanlık üzerindeki araştırmaların anlaşılmasında da önemli bir faktör olmuştur. Leptin araştırmaları anoreksia nevroza, DM, polikistik over sendromu (PCOS), kanser, nefropati, tiroid hastalığı, Cushing's sendromu, ve growth hormon eksikliği gibi bir çok alanda yapılmaktadır; [16, 21].

### **2.2.2. Leptin salgılanması**

İnsanlarda ob geni, büyük oranda beyaz yağ dokusunda üretilir ve fare proteinine %84 oranında homolog olan bir proteinin oluşumunu sağlar. Leptinin başlıca beyaz yağ dokusundan olmak üzere, kahverengi yağ dokusundan, kemik iliği yağ hücrelerinden, midede gastrik glanduler mukoza hücrelerinden, karaciğerden, plasenta, oosit ve folliküller granuloza hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir. İnsan kemik iliği yağ hücrelerinden salınan leptinin hematopoez ve osteogenezde rolü olduğu düşünülmektedir. İnsan plasentası hem fetal sirkulasyona hem de amniotik sıvıya leptin salgılar. Leptinin plasentadan salgılanması onun bir büyüme faktörü olarak veya anne ile fetus arasında enerji-besin alışverişini düzenleyici faktör olarak yer aldığı düşünülmesine yol açmıştır. Leptin reseptörlerinin izoformları, santral sinir sistemi, üreme organları, karaciğer ve hematopoetik sistem gibi çeşitli dokularda belirlenmiştir. Reseptörler yapısal olarak sitokin reseptörlerine benzemektedir. Karaciğer leptinin metabolizma merkezlerinden biri olmakla birlikte ratlarda hepatik zedelenme sonrasında hepatik satellit hücrelerin myoblast-benzeri hücrelere dönüştüğü ve leptin salgılandığı gösterilmiştir. Beyinde arteriyo-venöz seviyeler arasında farklılık olması beyinin leptin kaynağı olduğunu düşündürmekle beraber leptin tek başına izole edilememiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda leptin reseptörlerinin beyin kapiller endoteli, koroid pleksus endoteli ve beyin endotelinde bulunduğu gösterilmiştir. Leptin plazmada bağlı ve serbest formlarda taşınmaktadır. Leptin bağlayıcı proteinlerin yapısı tam olarak belirlenememiş olmakla birlikte bunların leptin reseptörlerinin salgılanmış formu olması muhtemeldir [21-26].

İnsanda plazma leptin konsantrasyonu sabit değildir, diurnal varyasyon gösterir. Diurnal varyasyonun nedeni tam olarak anlaşılacakla birlikte ACTH ve kortizol ritmine bağlı olabileceği veya sempatik sinir sistemi regülasyonu sonucu ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Sinha ve ark., obez ve non obez adultlarda ve insüline bağımlı olmayan diyabetli hastalarda 24 saatlik leptin düzeyi profilini çalışmışlardır. Bu çalışma leptinin gece yarısı ile sabahın erken saatleri arasında anlamlı bir artış gösterdiği, öğleden sonra ise en düşük seviyeye indiğini saptanmıştır. Benzer bulgular sağlıklı prepubertal ve pubertal

çocuklarda da saptanmıştır. Sinha ve arkadaşları noktural leptin artışının, uyurken iştahın baskılanmasında rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Rodentlerde, diyetle bağımlı ob gen ekspresyonu saptanmasına rağmen insanlarda gıda alımı ve leptin düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bununla birlikte normal gıda alımının tersine aşırı beslenme, yüksek leptin düzeyleri ile ilişkilidir. Bunun sebebinin leptin direnci olduğu belirtilmektedir [22, 23].

### **2.2.3. Leptinin yarılanma ömrü ve metabolizması**

Leptinin büyük oranda yağ dokusu hücrelerinde yapıldığı bilinmesine rağmen onun sistemik klirens hızı, yarı ömrü ve dağılım hacmi gibi metabolizması hakkında az şey bilinmektedir. Fare böbreğinde önemli miktarda leptin reseptörü olduğu gösterilmiştir. Bu gözlem ve farelerde bilateral nefrektomiden sonra plazma leptin klirensinin %80 oranında azalması, böbreklerin leptinin plazmadan uzaklaştırmasında önemli bir role sahip olduğunu düşündürmüştür [27-29].

Kan leptin konsantrasyonu başlıca adipoz doku olmak üzere dokular tarafından salınan miktarın oranı ve atılım hızı tarafından belirlenir. Leptinin yarılanma ömrü insanlarda 25 dakika, ratlarda 3-10 dakika, farelerde 1-3 saattir. Genellikle yemeklerden 2-3 saat sonra ve 24 saatte 3.6 atım olacak şekilde salınır. Salınım frekansı adipoz doku miktarına göre değişmektedir. Leptinin büyük kısmı böbreklerden yıkılmak suretiyle atılmaktadır. Bu nedenle idrarda değişmemiş formunu saptamak mümkün değildir. Leptin bir miktar diğer splanknik organlar, özellikle karaciğer tarafından da atılmaktadır [30, 31].

### **2.2.4. Leptinin fonksiyonu ve regülasyonu**

Leptin eksikliği olan ob/ob fare ve reseptör defekti nedeniyle leptin insensitif olan db/db fare modelinde, periferik veya santral leptin uygulamasının ob/ob farelerde vücut ağırlığını, adipositeyi ve yiyecek alımını azalttığını ancak db/db farelere etki etmediğini gösterilmiştir. Beyine uygulama sonrasında gelişen davranışsal etki, leptinin direkt olarak yiyecek alımını ve enerji dengesini kontrol eden nöronal etkinliğini göstermektedir. Leptinin hem yiyecek alımını azaltarak hemde termogenez de dahil olmak üzere enerji harcanmasını arttırarak etki ettiği gösterilmiştir [32].

Leptin, arcuat nukleusta nöropeptid Y'nin (NPY) sekresyon ve salınımını suprese eder. NPY yiyecek alımının güçlü bir stimülatörüdür ve çok sayıda pituitar hormonun regülasyonunda rol oynar. Leptin, NPY mRNA ekspresyonunu inhibe ederek yiyecek alımını

azaltır bu da insülin seviyelerinin azalmasına neden olur. Diğer yandan düşük insülin seviyeleri leptin down regülasyonuna neden olmaktadır.

Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksa inhibitör etkilidir. Yiyecek kısıtlılığı veya enerji harcanmasında cinsel matürasyon ve reproduktif fonksiyonu inhibe eder. Leptin hipotalamusta NPY'nin salımını etkilediğinden, leptinin reproduktif fonksiyon ve cinsel matürasyonda rol oynadığı söylenebilir. Artmış leptin seviyeleri elverişli beslenme şartlarında NPY'yi suprese edebilir ve NPY'nin GnRH-LH/FSH aksındaki inhibitör etkisini kaldırır. Leptinin NPY inhibisyonu ile gonadotropin ve seks steroid sentez ve sekresyonunu uyardığı düşünülmektedir [33]. Yapılan çalışmalarda leptinin şu fonksiyonları belirlenmiştir:

- Tokluk faktörü olarak yiyecek alımını azaltır
- Enerji harcanmasını uyarır ve bunun devamlılığını sağlar
- Fertilité üzerine olumlu etkileri vardır
- Puberteye geçişi hızlandırır
- Pankreasta Langerhans adacıklarına etki ederek insülin salgılanmasını inhibe eder
- Glukoz yıkımını artırır
- İn vivo ve in vitro olarak inflamatuvar sitokin yapımını artırır
- Yağ hücrelerinde lipolizi uyarır
- Trigliserid sentezini azaltır
- Overde steroidogenezi etkiler
- Hematopoezi uyarır

Leptin sentez ve sekresyonunun düzenlenmesi pek çok faktöre bağlıdır. Kendi down regülasyonunu tetikler ve mRNA'sını azaltır. Bu durum için asıl belirleyici, farelerde yağ kitlesiyken, insanlarda cinsiyet (kadınlarda daha yüksek) ve insülin seviyesi gibi başka faktörler de etkindir. Somatostatin ve isoproterenol infüzyonu cAMP'yi arttırarak leptin seviyelerini düşürür. Melatonin'in kronik verilmesi de leptin seviyesini düşürmektedir. 'Thrifty genotipi' leptinin insan fizyolojisindeki yerini anlatan bir modeldir. Bu model özellikle kış uykusuna yatan memelilerde önemlidir. Yiyeceğe ulaşılabilen dönemde enerji dengesi pozitif olduğundan anabolik yollar aktive olur, glikojen sentezi ve trigliserid depolanması görülür. Böyle bir enerji durumu leptinin adipositlerden sentezlenip salgılanmasını artırır. Hipotalamik arkuat nukleustaki leptin reseptörleri doygunluk durumunu tetikler ve IL-2 aracılığıyla ısı üretimi yoluyla enerji harcanmasını artırır. IL-1

ayrıca sitotrofoblastlardan leptin salgılanmasında düzenler. IL-1'e ek olarak TNF de leptin sekresyonunu arttırmaktadır [34-36].

Açlık sırasında bulunan sınırlı substratlarla negatif enerji dengesi kurulur. Glikojen den glukoz, proteinlerden aminoasit, trigliseridlerden serbest yağ asidi ve gliserol üreten katabolik yollar aktive olur. Bu durumda leptin sentez ve salgısı azalır. Hipotalamus besin arayan davranışı başlatır. Bu cevaba metabolik hızdaki ve ısı üreten mekanizmalardaki azalma eşlik eder. Bu değişiklikler enerji ve substratın korunmasını sağlar [34].

Glukokortikoid ve insülin, omental ve abdominal adipoz dokuda, leptinin uzun dönem regülatörü olarak metabolizmasında rol oynamaktadır. Tek doz deksametazon ile tedavi edilen obez çocuklarda, leptin konsantrasyonunda anlamlı bir artış izlenmektedir. Bu, glukokortikoidlerin leptini upregüle ettiğini göstermektedir. Ratlarda ob geninin kortikosteroidler ile indüksiyonu, kilo kaybı ve yiyecek alımında azalmaya neden olmaktadır [37].

Leptin konsantrasyonları yiyecek alımı sonrası akut olarak değişmez. İlginç olarak insülin akut leptin konsantrasyonlarını zayıf veya obezlerde regüle etmediği gibi, leptin sekresyonu diyabetik zayıf veya obez kişilerde farklı değildir ve insulin leptin seviyesini kısa sürede etkilememektedir. İnsulin ve leptinin bazal konsantrasyonları sadece insüline duyarlı kişilerde pozitif korelasyon göstermektedir. İnsuline bağımlı diyabetiklerdeki leptin rezistansında, yüksek konsantrasyonda bulunan leptin reseptörleri rol oynayabilir. Leptin ve insülinin ilişkileri karmaşıktır. Langerhans adacıklarında 3 farklı leptin reseptörü bulunmakta olup leptin buradan insülin salgısını azaltmaktadır. Leptin, adipoz ve adipoz olmayan dokularda yağ asitlerinin trigliseridlere çevrilmesini önleyerek, bu dokuların insülin sensivitesini korur. Diğer yandan insulin, ob gen ekspresyonu ve leptin üretimini, muhtemelen adipositler üzerindeki trofik etkisi veya glukokortikoid aracılı bir mekanizma ile indirekt olarak regüle eder [38].

Serum leptin konsantrasyonuna etki eden faktörler şöyle sıralanabilir;

- Arttıranlar  
TNF, IL-1, glukokortikoidler, östrojen, insulin, fazla miktarda yemek yeme, endotoksin, bozulmuş böbrek fonksiyon, kısa süreli growth hormon uygulaması
- Azaltanlar  
Somatostatin, androjenler, kolinerjikler, melatonine kronik maruziyet, açlık, uzun süre soğuğa maruziyet



Yiyecek yokluğunda ve açlık sırasında adipoz doku, leptin seviyesi, yağ depoları azalır; enerji korunur ve ısı üretimi minimaldir. Yiyecek elde edildiğinde bunların tersi meydana gelir ve değişiklikler kişinin kilo alımı veya vermesi ile sonuçlanabilir.

### **2.2.5. Leptin ve adipoz doku**

İştahın azalması ve termogenezin artması vücut ağırlığını belli bir seviyede tutmaya yönelik mekanizmalardır. Leptin beslenmeyi suprese eder ve vücutta kilo kaybına neden olur. Vücut yağ oranı arttığında dolaşımdaki leptin seviyesi de artmaktadır. Artan leptin seviyesi beyine “fazla enerji yağ formunda depolanıyor” mesajını vermektedir. Bu mesaj ile beyin obeziteye direnç meydana getiren adaptasyon mekanizmalarını harekete geçirmektedir. Böylece daha fazla ağırlık artışı engellenmektedir. Bu mesaj eksikliğinde ise beyin enerji depolarını yetersiz olarak algılar ve iştah artışı ile birlikte enerji tüketiminde azalma meydana gelir. Yüksek leptin seviyeleri beyine enerji kaynaklarının yeterli olduğunu, düşük leptin seviyeleri ise kısıtlı olduğunu göstermektedir [39].

Leptinin iştah üzerine olan etkisi oreksijenik (iştah arttırıcı) ve anoreksijenik (iştah azaltıcı) maddeler aracılığı ile olmaktadır. Oreksijenik maddeler; galanin, MCH, endojen opioid peptidler, glutamat, gama aminobütirik asit ve 6-hipokretinler/hiporeksinlerdir. Anoreksijenik maddeler ise CRH ailesinden peptidler, nörotensin, glukagon benzeri peptid, melanokortin, kokain ve adrenalindir.

Obez insanların yüksek leptin seviyelerine rağmen yeme istekleri bir paradoks oluşturmaktadır. Bu sebeple “leptin rezistansı” teorisi ortaya atılmıştır ancak, yapılan çalışmaların hemen tamamında leptin reseptör geninde mutasyona rastlanılmamıştır. Literatürde insan leptin veya reseptör geninde mutasyona çok az rastlanmıştır. Bu vakaların hepsi obez ve hiperfajiktir. Günümüzde leptin veya reseptör genlerinde görülen mutasyonların, farelerin aksine insan obezitesinin çok nadir görülen sebeplerinden biri olduğu kabul edilmektedir. Fakat leptin veya reseptör genlerinde mutasyona bağlı olarak hiç leptin etkisine sahip olmayan hiperfajik ve obez kişilerde yapılan çalışmaların sonuçları, leptinin insanlarda tokluk hissi yarattığı yönündedir. Leptinin düşük seyrettiği konjenital veya edinsel lipodistrofiler, akut travma, AIDS, kanser, malnutrisyon gibi kaşeksi yaratan hastalıklar, anorexia nervroza gibi bazı durumlarda nadiren hiperfajik izlenmektedir. Bu hastalarda leptinin doygunluk yaratacak eşik seviyelerinin çok düşük olduğu ve bu seviyelerin üstüne çıkılmasının hiperfajik yönünde daha fazla etki göstermediği sonucuna varılmıştır. Bu bulgulara göre obez hiperleptinemik kişilerde, leptin rezistansının yerine, plazma leptin

konsantrasyonlarının, hormonun fizyolojik anorektik etkilerini gösterdiği muhtemel sınır değerini aşmış olduğu düşünülebilir [40].

### **2.2.6. Leptin ve gebelik**

Gebelikte leptin konsantrasyonu, gebe olmayan döneme göre yüksektir. Yapılan çalışmalarda leptin konsantrasyonlarının 2. trimesterde pik yapıp, doğuma kadar yüksek kaldığı ve konsantrasyonlarının doğumdan hemen önce düştüğü bildirilmektedir [2]. Leptinin plasenta, amniotik membran, amnion mayi, koryon leave ve koryonik villuslarda gösterilmesi, bu dokularda salgılandığı bilinen hormonlarla birlikte fetoplasental fizyolojide doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Farklı plasantasyon şekilleri olsa da birçok türde leptin mRNA'sı ve proteini gösterilmiştir. İnsan plasentasında leptin varlığı özellikle sinsitiyotrofoblastların sitoplazmasında immunhistokimyasal olarak gösterilmiştir [41].

Leptin geni fetal kan ile direkt kontakt halinde olan villöz vasküler endotel hücrelerinde de eksprese edilir. Plasental leptin içeriği gestasyonal yaşla artar ve östradiol ve betas hCG ile pozitif korelasyon gösterir. Belirgin olarak artmış plasental leptin konsantrasyonları, trofoblastik hastalıklarda da saptanır ve değerleri cerrahi tedavi veya kemoterapi sonrası hızla düşer. Primer amnion hücre kültürlerinde, amnion hücrelerinin de leptin üretmesi, amnion sıvısındaki leptinin potansiyel bir kaynağı olabileceğini düşündürmektedir [41].

Gebelikte dolaşımdaki yüksek leptin konsantrasyonları artmış plasental üretim, adipoz dokudan artmış salınım veya serum bağlayıcı proteinlerin düşük olmasına bağlı olabilir. Kemiricilerde yapılan çalışmalar, maternal hiperleptineminin gebelikte artmış östradiol ve glukokortikoidin sonucu olarak adipoz leptin mRNA'sındaki upregülasyona bağlı olduğunu ileri sürmektedir [42].

Diğer yandan insanlarda artmış maternal leptin konsantrasyonlarının plasental orijinli olduğunu gösteren bulgular da vardır; örneğin, plasantanın çıkışından sonra maternal leptin konsantrasyonunda akut olarak gebelik öncesi değerlere düşüş izlenir, maternal vücut kitle indeksi (VKİ) ile leptin değişimi arasında korelasyon yoktur. Ayrıca maternal leptin konsantrasyonları yağ kitlesinden daha önce artmaktadır [43].

Maternal leptinin gebelikteki fizyolojik rolü halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Gebelik, artmış maternal vücut yağı ve kilosu, nöroendokrin ortamdaki değişiklikler ile hipermetabolik bir durumdur. Gebelikte maternal enerji depolarını korumak için artmış yiyecek alımı ile birlikte pozitif enerji dengesi vardır. Paradoks olarak yüksek leptin seviyeleri hipotalamik seviyede leptin rezistansını göstermektedir [44]. İştah kontrolü gözönüne

alındığında, fonksiyonel leptin rezistansı ve leptin reseptörü bulunduran bir grup fetoplazental dokuyla birlikte gebelikte yüksek maternal leptin düzeylerinin olması, leptinin gebelik sonucunun iyileştirilmesi için önemli olabileceğini düşündürmektedir [45].

Leptinin olası görevleri arasında; gebeliğin endokrin cevaplarının kolaylaştırılması, maternal yakıt homeostazının (depolama ve kullanımı) korunması, fetal büyüme ve gelişmenin sağlanması bulunmaktadır [46].

Leptin gebeliğin devamı için de önemlidir. Yapılan çalışmalarda abortuslarda düşük leptin konsantrasyonları, preeklampsi ve diyabette ise yüksek leptin konsantrasyonları saptanmıştır. Tüm bu durumlar fetoplazental ünitenin anormal gelişimiyle birlikte [47].

Preeklamptik gebelerde dolaşımdaki leptin konsantrasyonu, aynı gestasyonel yaştaki kontrollere oranla anlamlı derecede artmıştır. Total leptindeki bu artış serbest fraksiyondaki artıştan kaynaklanmaktadır. Preeklamptik gebelerdeki artmış leptin konsantrasyonu, plasental yapının artması nedeniyle olabilir. Bu durum, preeklampside TNF-alfa ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak artmış plasental leptin mRNA'sı ile kanıtlanmıştır [48, 49].

### **2.2.7. Leptin ve diyabetik gebelik**

İnsülin, adipositlerden ve epididimal yağ yastıklarından leptin ekspresyon ve salgılanmasını artırır. İn vivo ve in vitro çalışmalar, değişen insülin düzeylerinin, beslenme düzeylerine göre leptin ekspresyonunda ve salgılanmasındaki değişiklikleri koordine ettiğini göstermektedir. Erken gebelikte adiposit insülin duyarlılığının artması, lipid depolanmasını arttıran bir adaptasyondur. Geç gebelikte ise yağ dokusu insüline dirençlidir [50] [51].

Erken gebelikte yağ dokusunun insülin duyarlılığının artmasının, leptin üretimini arttırdığı bulunmuştur. Maternal leptin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında korelasyon olmaması, insülin dışındaki hormonlar tarafından özel yağ doku depolarından leptin salgısının arttırıldığını veya plasenta gibi başka leptin kaynakları olduğunu düşündürmektedir [51].

Leptinin glukozla uyarılan insülin salgılanmasını baskılayabildiğine dair kanıtlar vardır. Bu, leptin ve insülin arasında negatif feedback sistemi olduğunu düşündürür. Fonksiyonel leptinin olmadığı ob/ob farelerde ve fonksiyonel leptin reseptörlerinin olmadığı db/db farelerde leptin, insülin salgısı inhibe edemez ve bu hiperinsülinemi ile insülin rezistansını açıklar [1, 52].

Geç gebelik, glukozla uyarılan insülin salgısı için düşmüş eşik değer ve glukozla artmış cevap ile karakterizedir. Geç gebelikteki artmış insülin salgısı, maternal periferik insülin

rezistansını kompanse edebilir ve besin bol olduğunda maternal yakıt depolanmasına izin verir[1, 51].

Bu adaptasyonlar, beta hücre hiperplazisi ile giden uzun dönem mekanizmalardır. Leptinin büyüme faktörü rolü göz önüne alındığında geç gebelikte görülen beta hücre hiperplazisinde leptinin rolü olabileceği söylenebilir. Gebelikte hiperinsülinemi ile hiperleptineminin birlikte bulunması leptinin insülin salgılanmasını inhibe edici etkisi ile uyumsuz değildir. Çünkü gebelikteki insülin hipersekresyonu maternal insülin direncini kompanse eder. Periferal dokular tarafından glukoz ve yağ asidi alımını ve depolanmasını artırır. Gebelikte leptin konsantrasyonundaki değişiklikler ile tetiklenen uzun dönemde artmış insülin salgı cevabı üzerine eklenen maternal insülin salgısı, maternal besin depolarıyla fetal büyümenin besin gereksinimi sağlamasını düzenler [53].

Serbest ve bağlı leptin seviyeleri arasında dikkate değer bir farklılık olmamasına rağmen, tip 1 diyabetik kadınlarda, normal kontrollere göre 3. trimesterde daha da artan leptin reseptörleri vardır. Diyabetik grupta vücut kitle indeksi ile leptin reseptör seviyeleri arasında lineer bir ilişki saptanmıştır. Tip I diyabetiklerde bu artmış leptin reseptörleri insülinin direkt bir sonucu olabilir. Ancak bunun doğruluğunu ispatlayacak veriler eksiktir. Bilinen gerçek, leptin reseptörlerinin leptin için yüksek bağlama afinitesi olduğu ve leptinin membrana bağlanmasını inhibe edebildiğidir. Tip I diyabetiklerde yüksek leptin reseptörleri seviyelerinin bulunması, leptin fonksiyonuna karşı bir direnç olduğu ve bunun aşırı kilo almada rol oynayabileceğine yol açmaktadır [53, 54].

Tip II diyabetik gebe kadınlarda, benzer kilodaki kontrollerine oranla oldukça şiddetli insülin direnci ve anormal insülin sekresyonu mevcuttur. Tip II DM'li hastalardaki hiperleptinemi artmış yağ kitlesini, sekretuar dinamiklerdeki disregulasyonu veya hedef organ insülin direncini yansıtabilmektedir.

Tip I ve II diyabetiklerdeki maternal leptin seviyesindeki farklılığın mekanizması halen açık değildir. Bu muhtemelen insülin seviyesindeki farklılıklara ve leptin reseptörü, insülin sekresyonu ve leptin arasındaki potansiyel etkileşime bağlıdır [55].

Çalışmalar gestasyonel DM'li kadınlardaki leptin konsantrasyonlarının Tip I diyabetik olanlar ve normal glukoz toleransı olanlardan yüksek olduğunu göstermektedir. Festa ve ark. gestasyonel DM'li kadınların normal gebe kontrollere oranla, daha düşük maternal leptin seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir [44, 56].

Gestasyonel diyabetik kadınlarda maternal leptin konsantrasyonları ile; glikozile hemoglobin, açlık insülin seviyeleri ve OGTT glukoz seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır [55].

Normal gebeliklerde maternal serum leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında ilişki olmamakla birlikte, kord kanındaki leptin seviyesi, doğum ağırlığı ve plasental ağırlık arasında pozitif korelasyon saptanmış ve arteriyel kandaki leptin seviyesi venöz kord kanından daha yüksek saptanmıştır. Bu durum fetal leptin sentezinin plasentadan fazla olabileceğini düşündürmektedir. Bunun tersine, amniotik leptin düzeyi fetal değil ama maternal düzeylerle orantılıdır ve bu amniotik sıvıdaki leptinin anne kaynaklı olduğunu düşündürür [57, 58].

İnsülinle tedavi edilen diyabetik annelerin kord kanındaki leptin seviyesi, doğum ağırlığı veya cinsiyetle korele değildir. Maternal diyabet ve yenidoğan leptini arasında bağlantıyı araştıran çalışmalarda; özellikle insülin tedavisi olan diyabetik annelerin çocuklarında yüksek umbilikal kord leptin seviyeleri saptanmıştır. Diyabetik annelerdeki yüksek glukoz seviyelerinin fetusa geçip, fetal insülin sekresyonunu uyarması ve artmış insülinin adipoz dokuda ob gen ekspresyonu ve leptin salınımını artırması mümkündür [59].

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yatırılarak takip ve tedavileri yapılan, gebeliğin üçüncü trimesterinde bulunan, sistemik başka bir hastalığı olmayan 30 gestasyonel diyabetik gebe (çalışma grubu) ve her hangi bir hastalığı olmayan sağlıklı, 30 normal gebe (kontrol grubu) kadın yer aldı. Çalışmaya alınan gebelerin son adet tarihine ve ultrasonografik ölçümlerine göre gebelik haftaları tespit edildi. Daha önce diyabetik olduğu bilinen gebeler, gebelikte insülin tedavisi alanlar, gebelik öncesi hipertansiyonu olanlar, gebelikte preklampsi ve eklampsi gelişenler, takip sırasında IUGR saptananlar, sigara içenler, leptin seviyesini etkileyebilecek sistemik enfeksiyon, hipertansiyon, karaciğer ve böbrek fonsiyon bozukluğu olan gibi hastalıkları olan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan gebelerin boy ve kiloları ölçülerek [ağırlık (kg) / boy (m)<sup>2</sup>] formülüyle vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen gebelere 24-28. haftalar arasında 50 gram glukoz tarama testi yapıldı. Bu olguların kan glukoz değerleri 140 mg/dL üzerinde olanlarına, tarama testi pozitif kabul edilerek 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. NDDG kriterlerine göre iki değeri yüksek saptananlar gestasyonel DM tanısı aldılar. Çalışma Etik Kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm olgulardan bilgilendirilmiş rıza formu onayı alındı.

#### 3.1. Örneklerin hazırlanması ve çalışılması

Çalışma ve kontrol grubu gebelerden aktif doğum eylemi öncesi 5 cc antekubital venöz kan örnekleri alındı. Tüm olgulardan doğumdan hemen sonra 5 cc umbilikal kordon venöz kan örnekleri alındı. Doğum şekli ve doğum ağırlığı kaydedildi. Doğum öncesi anne VKİ hesaplandı. Leptin ölçümü için alınan kan örneği santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve -80°C’de muhafaza edildi.

##### 3.1.2. Leptin ölçüm yöntemi

Leptin ölçümü, ticari RIA leptin kiti (human leptin IRMA, Diagnostic Systems Laboratories, DSL, USA) kullanılarak manuel olarak Gama sayacında yapıldı. Ölçüm aralığı 0,25-120 ng/ml arasında değişmekteydi.

##### 3.1.3. İnsülin ölçüm yöntemi

İnsülin, Immulite 2000 cihazında, elektrokemilüminesans yöntemiyle, ticari kit (BDPC, DPC, USA) kullanılarak çalışıldı.

### **3.2. İstatistiksel analiz**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 11.0 paket programı ile (SPSS for Windows, 11.0, SPSS Inc., USA) yapıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılması için Student's *t*-testi testi yapıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi, Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ortalamalar mean  $\pm$  SD olarak alındı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan gestasyonel DM ve sağlıklı gebe kadın grupları arasında yaş, gravida, parite, yaşayan, abortus, gebelik yaşları, ve doğum şekilleri açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Gestasyonel DM'li gebe ve kontrol grupları arasında VKİ ( $p<0,001$ ), umbilikal kord kanı leptin seviyesi ( $p<0,001$ ), umbilikal kord kanı insülin seviyesi ( $p<0,001$ ), maternal kan leptin seviyesi ( $p<0,05$ ), maternal kan insülin seviyesi ( $p<0,05$ ), yenidoğan ağırlığı ( $p<0,01$ ) açısından istatistiksel anlamlı fark vardı.

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo IX'da gösterilmiştir.

**Tablo IX.** Gestasyonel DM'li gebe grubu ve sağlıklı gebe grubunun demografik özellikleri

Parametre	Gestasyonel DM	Sağlıklı gebe	p
	gebe grubu (n=30)	grubu (n=30)	
	mean ± SD	mean ± SD	
Yaş (yıl)	31,83 ± 4,11	30,46 ± 5,07	>0,05
Gravida	3,86 ± 1,35	3,53 ± 1,67	>0,05
Parite	3,36 ± 1,35	2,76 ± 1,25	>0,05
Yaşayan çocuk	3,11 ± 1,47	2,60 ± 1,12	>0,05
Abortus	0,76 ± 1,16	0,41 ± 0,56	>0,05
Gebelik yaşı (hafta)	39,23 ± 0,85	39,33 ± 0,71	>0,05
Ultrasonografi (hafta)	39,32 ± 2,13	38,12 ± 1,72	<0,01
Doğum şekli (sezaryen)	0,23 ± 0,58	0,21 ± 0,41	>0,05
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,73 ± 1,84	24,99 ± 1,28	<0,001
Yenidoğan ağırlığı (gram)	3797,33 ± 576,02	3444,11 ± 175,61	<0,01
Maternal kan leptin seviyesi (ng/mL)	16,21± 16,91	24,91± 10,77	<0,05
Umbilikal kord kanı leptin seviyesi (ng/mL)	37,33± 32,28	12,40± 9,13	<0,001
Maternal kan insülin seviyesi (mU/mL)	7,05± 5,35	10,96± 7,39	<0,05
Umbilikal kord kanı insülin seviyesi (mU/mL)	16,12±12,16	4,48±2,47	<0,001



Gestasyonel diabet gebe grubu ve sağlıklı gebe gruplarının korelasyon grafiği Tablo X' da gösterilmiştir.

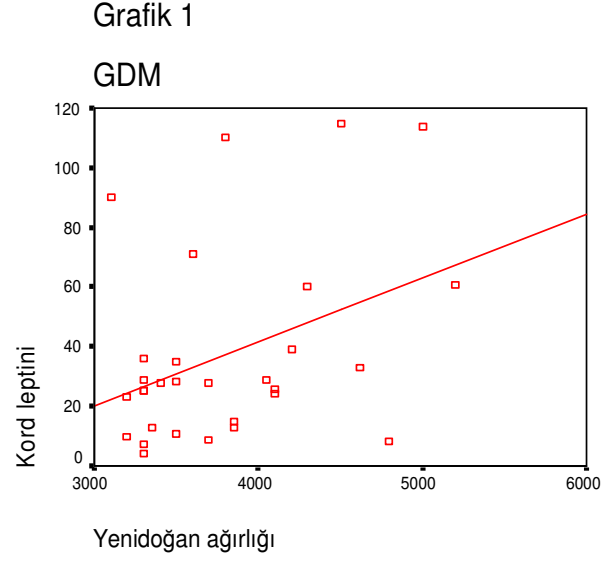
**Tablo X.** Gestasyonel DM gebe ve sağlıklı gebe gruplarının korelasyon özellikleri

	<b>Gestasyonel DM</b>	<b>Maternal kan leptin seviyesi</b>	<b>Maternal kan leptin seviyesi</b>	<b>Maternal kan leptin seviyesi</b>	<b>Maternal kan leptin seviyesi</b>	<b>Maternal kan leptin seviyesi</b>	<b>Yenidoğan ağırlığı</b>
<i>Sağlıklı gebe</i>							
<i>Maternal kan leptin seviyesi</i>	<i>r</i>	1	0,273	0,027	-0,279	-0,138	-0,121
	<i>p</i>	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
<i>Umbilikal kord kanı leptin seviyesi</i>	<i>r</i>			-0,087	0,508	0,605	0,481
	<i>p</i>			>0,05	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Maternal kan insülin seviyesi</i>	<i>r</i>				0,149	-0,071	-0,055
	<i>p</i>				>0,05	>0,05	>0,05
<i>Umbilikal kord kanı leptin seviyesi</i>	<i>r</i>					0,462	0,267
	<i>p</i>					<0,001	<0,05
<i>VKİ</i>	<i>r</i>						0,745
	<i>p</i>						<0,001

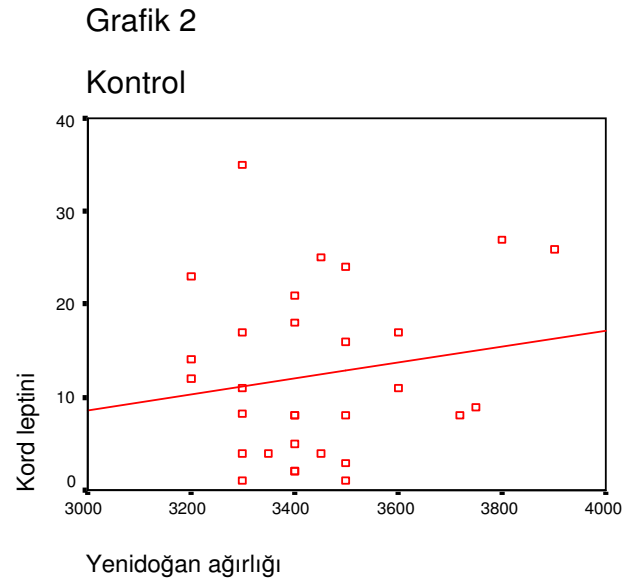
Gestasyonel DM ve sağlıklı gebe grupları arasında umbilikal kord kanı leptin seviyeleri ile maternal kan leptin seviyesi, umbilikal kord kanı insülin seviyesi, VKİ ve yenidoğan ağırlığı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Gestasyonel DM'li grupta umbilikal kord kanı insülin seviyesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

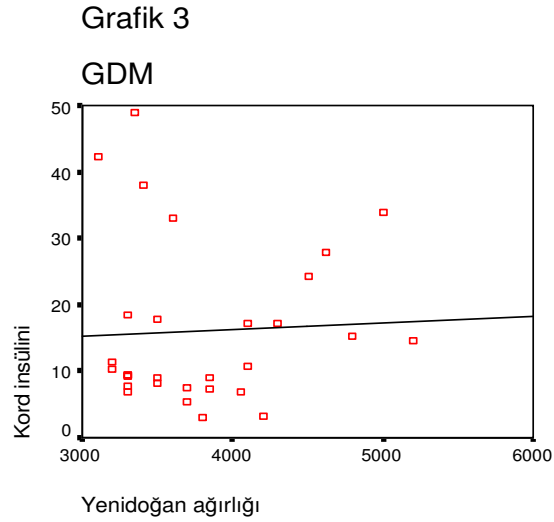
Gestasyonel DM'li grupta umbilikal kord kanı leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ,  $r: 0,03$ ) (Grafik 1).



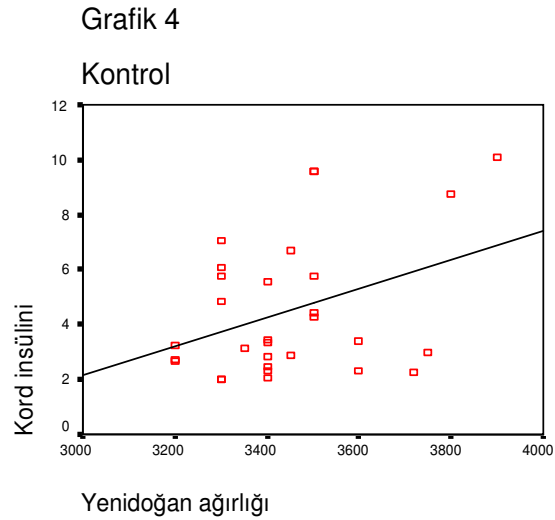
Kontrol grubunda umbilikal kord kanı leptin seviyesi ile doğum ağırlığı arasında korelasyon saptanmadı ( $p<0,9$ ,  $r: 0,1$ ) (Grafik 2). Her iki grupta da maternal kan leptin seviyesi ve doğum ağırlığı arasında korelasyon görülmedi.



Gestasyonel DM'li grupta umbilikal kord kanı insülin seviyesi ve doğum ağırlığı arasında korelasyon bulunmadı ( $p<0,9$   $r: 0.04$ ) (Grafik 3).



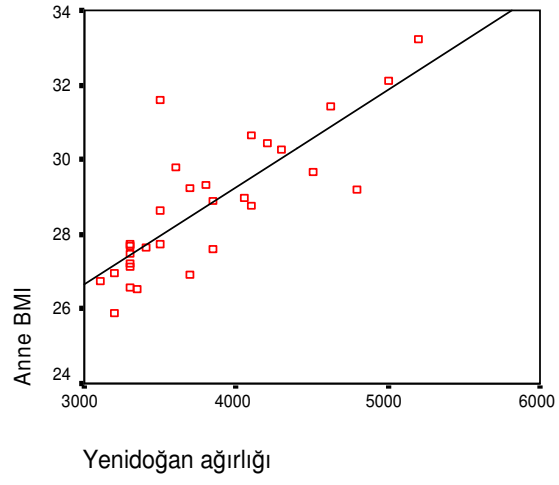
Kontrol grubunda umbilikal kord kanı insülin seviyesi ve doğum ağırlığı arasında korelasyon bulundu ( $p<0.05$ ,  $r: 0.3$ ) (Grafik 4).



Hem gestasyonel DM'li ( $p<0.001$ ,  $r: 0.8$ ) (Grafik 5), hem de kontrol gruplarında ( $p<0.001$ ,  $r: 0.7$ ) (Grafik 6) maternal VKİ ile yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı korelasyon saptandı

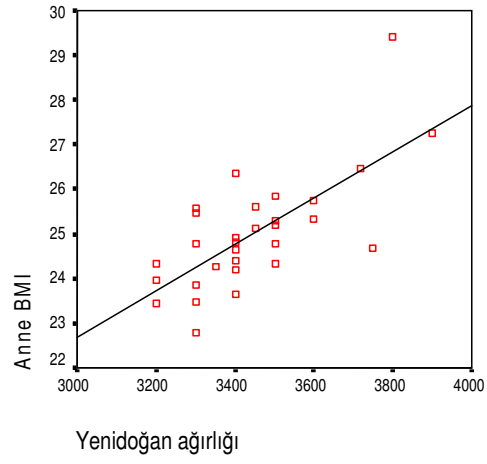
Grafik 5

GDM



Grafik 6

Kontrol



## 5. TARTIŞMA

Gebeliğin ileri evrelerinde hormonal-metabolik etkiler sonucunda glukoz toleransı azalmakta ve insülin rezistansı gelişmektedir. İnsülin direncindeki artış normal gebelerde insülin üretimindeki artışla kolaylıkla karşılanırken, sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin rezistansı, gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmaktadır.

Literatürde gestasyonel DM'li gebelerde leptin seviyesini normal gebelerle karşılaştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Vitratous ve ark., 29-33 haftalar arasında gestasyonel DM'li gebelerdeki leptin seviyelerini, sağlıklı gebeler ile karşılaştırmışlar ve gestasyonel DM'li gebelerde daha yüksek leptin seviyeleri saptamışlardır. Bu çalışmada leptin konsantrasyonu ve diyabetin şiddeti arasında da pozitif korelasyon saptanmış ve leptin seviyeleri ile HbA1c, açlık insülin seviyeleri, 50 gram glukoz tarama testi sonrası kan glukoz seviyeleri arasında da pozitif korelasyon bulunmuştur. Gestasyonel DM'li gebelerde izlenen hipergliseminin muhtemelen insülin aracılığı ile leptin regulasyonunda rol oynayabileceği saptanmıştır. İnsülinin uygulamasının, dolaylı yoldan ob gen uyarımı yaptığı ve leptin üretimine etki ettiği bu etkinin uzun dönemde ortaya çıktığı bildirilmektedir [55, 60-63].

Kautzky ve arkadaşları ise 28. gebelik haftasında gestasyonel DM'li gebeler, sağlıklı gebeler ile tip 1 diyabetik gebelerden oluşan çalışmalarında, gestasyonel DM'li olguların leptin seviyelerini diğer gruplardan daha yüksek saptamışlardır. Oysa, Festa ve ark., gestasyonel DM'lilerde normal gebe kontrollere oranla daha düşük maternal leptin seviyeleri bulunduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda, gestasyonel DM'li kadınlarda sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubuna göre daha yüksek kan leptin düzeyleri saptandı. Ayrıca maternal ve umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğunu saptadık [44, 64].

Thomas ve ark., yaptığı çalışmada, 9 sağlıklı gebe 12. gebelik haftasından terme kadar leptin seviyeleri açısından monitorize edilmiş, ilk iki trimesterde VKİ ve leptin arasındaki mevcut olan pozitif korelasyonun, üçüncü trimesterde izlenmediği bildirilmiştir. Plasental leptinin özellikle geç gebelik haftalarındaki maternal plazma leptin seviyesine olan katkısı belirtilmiştir. Maternal leptin seviyesi, maternal yağ seviyesi ile orantılı olarak adipoz dokudan salınan ve adiposit bağımsız olarak plasentadan salınan leptin seviyesi ile belirlenmektedir. Leptin seviyesi ikinci ve üçüncü trimesterde, ilk trimester ve gebelik öncesi döneme göre 1,5-2 kat artmaktadır. İmmünohistokimyasal çalışmalarla insan plasentasında

özellikle sinsitiotrofoblastların sitoplazmasında leptin varlığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda maternal kan leptin seviyeleri ile yenidoğan ağırlığı ve anne VKİ arasında korelasyon saptamadık. Bu bulgular bize, leptinin vücutta farklı dokulardan salgılanabildiğini işaret etmektedir [41, 65, 66].

Perrson ve ark., yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetik gebe, gestasyonel DM'li gebe ve sağlıklı kontrol grubu gebe kadınların yenidoğanlarının umbilikal kord kanında leptin seviyesini araştırmışlar ve Tip I diyabetik gebeler ve gestasyonel DM'li gebe kadınların yenidoğanlarının kord kanında normal kontrollere oranla 3-4 kat fazla leptin seviyesi saptamışlardır. Diyabetik grupta kord kanı leptin seviyesi ile maternal leptin konsantrasyonu ve yenidoğanın vücut ağırlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise kord kanı leptin konsantrasyonu ile yenidoğan vücut ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptanırken, maternal leptin seviyesi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise gestasyonel DM'li grupta kord kanı leptin seviyesi ile maternal leptin ve yenidoğan vücut ağırlığı arasında anlamlı ilişki saptadık. Kontrol grubunda ise bu parametrelerde anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu bize gestasyonel DM'de fetal kilo alımında leptinin direkt ilişkisi olduğunu göstermesi açısından önemlidir [67].

Paivi ve ark., yaptıkları bir çalışmada ise gestasyonel diyabetik gebe, tip 1 diyabetik gebe ve diyabetik olmayan gebelerin yenidoğanlarının kord leptin seviyeleri karşılaştırılmış, üç grup arasındaki farklılık anlamlı bulunmuş en yüksek umbilikal kord kanı leptin seviyesinin, tip 1 diyabetik annelerin yenidoğanlarında olduğu, bunu gestasyonel DM'li annelerin yenidoğanlarının takip ettiği ve en düşük kord kanı leptin değerinin ise kontrol grubunda saptandığı bildirilmiştir. İnsülin ile tedavi gören diyabetik gebelerde maternal ve plasental leptin arasındaki korelasyonun bozulduğuna dair yayınlar vardır. Ayrıca leptin üretiminin diyabetik gebe kadınların plasentasında normal kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir [66, 68].

Wolf ve ark., yaptıkları çalışmada, maternal, ve kord kanı leptin seviyeleri arasında korelasyon saptamamışlardır. Bu fetomaternal konsantrasyon gradientine rağmen korelasyon yokluğunu, maternal leptinin plasentadan fetusa transport edilmediğini veya umbilikal dolaşımdaki leptin kaynağının fetoplasental ünite olduğu düşündürmektedir. Schubring ve ark., yaptıkları çalışmada umbilikal arterde, umbilikal vene göre daha yüksek leptin seviyesinin bulunması, leptinin plasentadan başka fetal kaynaklı da olabileceğini göstermiştir [69],[58].

Gestasyonel DM'li annelerin fetuslarında, IUGR'li olan ve normal olan fetuslara oranla kord kanı leptin seviyesi yüksek saptanmış, kord kanı leptini ve yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur [70].

Geary ve ark., yaptıkları bir çalışmada maternal VKİ ve kord leptini arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır. Fetal gelişme geriliği olan fetuslarda leptin seviyesinin kontrollerden daha düşük olduğu saptanmıştır. Fetal leptin seviyesinin fetal büyüme ile korele olduğu izlenmektedir [71-74].

Bizim araştırmamızda anne VKİ ile yenidoğan kord leptini arasında hem gestasyonel DM'li hem de sağlıklı normal gebe gruplarında istatistiksel anlamlı bir pozitif korelasyon bulunduğunu saptadık. Aynı zamanda kord kanı leptini ile yenidoğan ağırlığı arasında da anlamlı bir ilişki saptamış olmamız, fetal leptin seviyesini etkileyen başka hormonal faktörler olduğunu düşündürmektedir

Johan ve ark. 24-28 haftalık gebeliği olan 289 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında PGH, IGF-1, IGFBP-1 ve leptin arasında korelasyon olmadığını, leptin ile maternal VKİ arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Lappas ve ark. yaptıkları çalışmada gestasyonel DM'li gebelerde, leptinin primer odağı özellikle plasenta, amnion ve koriodesidual doku olsa da, insülin tedavisi alan gestasyonel DM'li gebelerde adipoz doku ve iskelet kasından da önemli miktarda leptin salınımının olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyet ile regüle olan gestasyonel DM'li gebelere göre adipozitlerden salınan leptinin, anne VKİ ile korele olduğu gösterilmiştir. Doku çalışmalarında LPS, IL-6, IL-8, TNF-alfa'nın, leptin, resistin, adiponektin salınımı üzerinde etkileri olmadığı gösterilmiştir. Leptin metabolizmasındaki bozukluğun gestasyonel DM patogenezinde rol oynadığı gösterilmiş ve resistin isimli plasenta kaynaklı hormonun insülin, deksametazon, östrojen, progesteron ve inflamatuvar mediatörler ile regüle olduğu gösterilmiştir. Mc Lachlan ve ark., adiponektin, TNF-alfa, CRP ile leptin ve insülin ile arasında korelasyon görülmemiş, fakat insülin ile leptin arasında korelasyon bulunmuştur. Gestasyonel DM'de TNF-alfa'nın, hiperglisemiye bağlı olarak insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir [75-77].

Radaelli ve ark., yaptıkları çalışmada gestasyonel DM patogenezinde IL-1, TNF-alfa, ve leptinin, postreseptör mekanizmalarla spesifik plasental genler üzerine etkili olduğu gösterilmiş ve fetal metabolizmada diyabetik komplikasyonların oluştuğu belirtilmiştir [78].

Maternal hipergliseminin fetal pankreastan aşırı insülin salgılayacağını bunun da makrozomiye sebep olacağı hipotezi ortaya atılmıştır. Coustan ve ark., diyabetik gebelerde sıkı diyet tedavisine rağmen görülen hiperinsülineminin, makrozomi gibi durumlara yol açtığını belirtmektedirler. Ancak leptinin burada hangi mekanizma üzerinden fetal büyümeyi

stimüle ettiği bilinmemektedir. Widjaja ve ark., yüksek leptin seviyelerinin ya hiperinsülinemiye ya da insülin rezistansına bağlı olduğunu, uzamış insülin maruziyetinin leptin seviyesini etkilediğini, insülinin leptin regülasyonu üzerindeki etkisinin uzun dönemde olduğunu belirtmektedirler [61, 79, 80].

Bizim çalışmamızda, gestasyonel DM'li grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunan yenidoğan ağırlıklarının, gestasyonel DM'li anneden doğanların umbilikal kord kanındaki hiperleptinemiye açıkladığını düşünüyoruz. Gestasyonel DM'li gebelerde uygulanan sıkı diyetle rağmen bunların yenidoğanlarında kontrol grubuna göre umbilikal kord kanında yüksek insülin değerlerini bulunması, kord kanı insülini, kord kanında hiperleptinemi ve doğum kilosu arasında pozitif korelasyonun görülmesi, leptin ve insülin arasındaki agonist etkiyi göstermesi açısından önemlidir.

Araştırmalarda leptin mekanizması üzerine insülinin indirekt etkisi sonucu ob gen uyarımı ile leptin salınımı olurken, insülinin, leptin salınımını akut olarak uyarmadığı gösterilmiştir. Çalışmalar leptinin izole adipoz dokuda insülinin etkisini bozduğunu göstermektedir. Jochen ve ark., insan adipo-insülin aksı incelenmiş ve insülinin adipoz dokuda leptin salınımını uyardığı, leptinin ise pankreas beta adacıklarını etkileyerek insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir [61-63, 66, 81, 82].

Bizim çalışmamızda da gestasyonel DM'li gebe ve sağlıklı kontrol gruplarında maternal insülin düzeyleri arasında, her ne kadar umbilikal kord kanı insülin düzeyleri arasındaki kadar olmasa da, istatistiksel bir fark görüldü. Ayrıca gestasyonel DM'li gebe grubunda umbilikal kord insülini ile yenidoğan ağırlıkları arasında pozitif korelasyon saptandı.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda sağlıklı gebelerle gestasyonel DM'li gebeler arasında umbilikal kord kanı leptin seviyelerinin gestasyonel DM'li gebelerin lehine anlamlı olarak yükselmiş bulunması, umbilikal kord kanı leptin düzeylerinin, umbilikal kord kanı insülin düzeyleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı saptanması, umbilikal kord kanında hiperinsülinemi ve hiperleptineminin, artmış yenidoğan ağırlığı üzerindeki pozitif korelasyonu açıklaması ve leptin—insülin arasındaki agonist etkiyi göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda maternal kan leptin düzeyi ile umbilikal kord kanı insülin düzeyi, anne VKİ ve yenidoğan ağırlığı arasında anlamlı korelasyon olmaması, insülin dışındaki hormonlar tarafından özel yağ doku depolarından leptin salgısının arttırıldığını veya plasenta gibi başka leptin kaynakları olduğunu düşündürmektedir.

Aynı zamanda umbilikal kord kanı leptin seviyesi ve yenidoğan ağırlığı arasında gestasyonel DM'li grupta korelasyon görülürken, kontrol grubunun kendi içinde korelasyon görülmemesi, gestasyonel DM'li gebelerde yenidoğan kilosunun regülasyonunda, leptinin daha etkin olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Ancak enerji balansı, metabolik substratlar ve insülinle olan kompleks ilişkileri göz önüne alındığında, leptinin gestasyonel DM'li annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlıkları üzerine olan etkisini ortaya koymak ve bunun diyabet ile komplike olmuş gebeliklerde perinatal sonuçları iyileştirebilmek için rutin kullanıma girebilmesi için, daha çok sayıda olgunun yer alacağı, prospektif çalışmalar düzenlenmelidir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kieffer, T.J., R.S. Heller, and J.F. Habener, Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. **Biochem Biophys Res Commun**, 1996; 224:2, 522-7.
2. Tamura, T., R.L. Goldenberg, K.E. Johnston, et al., Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. **Obstet Gynecol**, 1998; 91:3, 389-95.
3. Çiçek N, A.C., Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Diyabetes mellitus ve gebelik, ed. Güneş Kitabevi. 2004; 297-312
4. Beksaç S, D.N., Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Gebelik ve karbonhidrat metabolizması, ed. N.T. Kitabevi. 2001; 435-52
5. Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and other cathogories of glucose intolerance. in *NDDG*. 1979.
6. Koloğlu S, Endokrinoloji Temel ve Klinik, ed. 1.th. 1996, Ankara: Medikal Network & Nobel.
7. M, Y., Diyabetes Melitus, ed. N.T. Kitabevi. 2001, İstanbul.
8. Consensus development conference resistance. in *American Diyabetes Association*. 1998: Diabetes Care.
9. Kışnişçi, E.G.i.H., Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1th ed. Diyabetes mellitus patogenezi ve sınıflaması, ed. B. O. 1996, Ankara: Güneş Kitabevi; 364-84
10. Association, A.D. Medical management of pregnancy complicated by diabetes. 1995.
11. Coustan, D.R., Screening and testing for gestational diabetes mellitus. **Obstet Gynecol Clin North Am**, 1996; 23:1, 125-36.
12. Coustan, D.R., C. Nelson, M.W. Carpenter, et al., Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. **Obstet Gynecol**, 1989; 73:4, 557-61.
13. Marquette, G.P., V.R. Klein, and J.R. Niebyl, Efficacy of screening for gestational diabetes. **Am J Perinatol**, 1985; 2:1, 7-9.
14. O'Sullivan, J.B., C.M. Mahan, D. Charles, et al., Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. **Am J Obstet Gynecol**, 1973; 116:7, 895-900.
15. A.C. O. G., Management of diabetes mellitus in pregnancy. 1986.
16. Diabetes and pregnancy. 1994: Washington The Collage ACOG,.
17. ACOG, Position statement gestational diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 1995; 18, 24-25.

18. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, Criteria for screening tests for gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, 1982; 144:7, 768-73.
19. Neiger, R. and D.R. Coustan, The role of repeat glucose tolerance tests in the diagnosis of gestational diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, 1991; 165:4 Pt 1, 787-90.
20. Metzger, B.E. and D.R. Coustan, Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. **Diabetes Care**, 1998; 21 Suppl 2, B161-7.
21. Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei, et al., Positional cloning of the mouse obeze gene and its human homologue. **Nature**, 1994; 372:6505, 425-32.
22. Considine, R.V., M.K. Sinha, M.L. Heiman, et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obeze humans. **N Engl J Med**, 1996; 334:5, 292-5.
23. Sinha, M.K., J.P. Ohannesian, M.L. Heiman, et al., Nocturnal rise of leptin in lean, obeze, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. **J Clin Invest**, 1996; 97:5, 1344-7.
24. Rohner-Jeanrenaud, F. and B. Jeanrenaud, Obezity, leptin, and the brain. **N Engl J Med**, 1996; 334:5, 324-5.
25. Potter, J.J., L. Womack, E. Mezey, et al., Transdifferentiation of rat hepatic stellate cells results in leptin expression. **Biochem Biophys Res Commun**, 1998; 244:1, 178-82.
26. Golden, P.L., T.J. Maccagnan, and W.M. Pardridge, Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. **J Clin Invest**, 1997; 99:1, 14-8.
27. Klein, S., S.W. Coppack, V. Mohamed-Ali, et al., Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. **Diabetes**, 1996; 45:7, 984-7.
28. Meyer, C., D. Robson, N. Rackovsky, et al., Role of the kidney in human leptin metabolism. **Am J Physiol**, 1997; 273:5 Pt 1, E903-7.
29. Merabet, E., S. Dagogo-Jack, D.W. Coyne, et al., Increased plasma leptin concentration in end-stage renal disease. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:3, 847-50.
30. Licinio, J., C. Mantzoros, A.B. Negrao, et al., Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nat Med**, 1997; 3:5, 575-9.
31. Garibotto, G., R. Russo, R. Franceschini, et al., Inter-organ leptin exchange in humans. **Biochem Biophys Res Commun**, 1998; 247:2, 504-9.
32. Pelleymounter, M.A., M.J. Cullen, M.B. Baker, et al., Effects of the obeze gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science**, 1995; 269:5223, 540-3.
33. Kiess, W., W.F. Blum, and M.L. Aubert, Leptin, puberty and reproductive function:

- lessons from animal studies and observations in humans. **Eur J Endocrinol**, 1998; 138:1, 26-9.
34. Magni, P., M. Motta, and L. Martini, Leptin: a possible link between food intake, energy expenditure, and reproductive function. **Regul Pept**, 2000; 92:1-3, 51-6.
  35. Coya, R., O. Gualillo, J. Pineda, et al., Effect of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, glucocorticoids, and insulin on leptin messenger RNA levels and leptin secretion in cultured human trophoblast. **Biol Reprod**, 2001; 65:3, 814-9.
  36. Sarraf, P., R.C. Frederich, E.M. Turner, et al., Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. **J Exp Med**, 1997; 185:1, 171-5.
  37. De Vos, P., R. Saladin, J. Auwerx, et al., Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. **J Biol Chem**, 1995; 270:27, 15958-61.
  38. Sinha, M.K. and J.F. Caro, Clinical aspects of leptin. **Vitam Horm**, 1998; 54, 1-30.
  39. Barb, C.R., The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. **J Anim Sci**, 1999; 77:5, 1249-57.
  40. Himms-Hagen, J., Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. **Crit Rev Clin Lab Sci**, 1999; 36:6, 575-655.
  41. Masuzaki, H., Y. Ogawa, N. Sagawa, et al., Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. **Nat Med**, 1997; 3:9, 1029-33.
  42. Tomimatsu, T., M. Yamaguchi, T. Murakami, et al., Increase of mouse leptin production by adipose tissue after midpregnancy: gestational profile of serum leptin concentration. **Biochem Biophys Res Commun**, 1997; 240:1, 213-5.
  43. Highman, T.J., J.E. Friedman, L.P. Huston, et al., Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, 1998; 178:5, 1010-5.
  44. Festa, A., N. Shnawa, W. Krugluger, et al., Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. **Diabet Med**, 1999; 16:8, 656-62.
  45. Vitoratos, N., G. Chrystodoulacos, E. Salamalekis, et al., Fetoplacental leptin levels and their relation to birth weight and insulin in gestational diabetic pregnant women. **J Obstet Gynaecol**, 2002; 22:1, 29-33.
  46. Henson, M.C. and V.D. Castracane, Leptin in pregnancy. **Biol Reprod**, 2000; 63:5, 1219-28.
  47. Laivuori, H., R. Kaaja, H. Koistinen, et al., Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. **Metabolism**, 2000; 49:2, 259-63.
  48. Teppa, R.J., R.B. Ness, W.R. Crombleholme, et al., Free leptin is increased in normal

- pregnancy and further increased in preeclampsia. **Metabolism**, 2000; 49:8, 1043-8.
49. Mise, H., N. Sagawa, T. Matsumoto, et al., Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. **J Clin Endocrinol Metab**, 1998; 83:9, 3225-9.
  50. Barr, V.A., D. Malide, M.J. Zarnowski, et al., Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue. **Endocrinology**, 1997; 138:10, 4463-72.
  51. Shaarawy, M. and S.Y. el-Mallah, Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. **J Soc Gynecol Investig**, 1999; 6:2, 70-3.
  52. Ishida, K., T. Murakami, A. Mizuno, et al., Leptin suppresses basal insulin secretion from rat pancreatic islets. **Regul Pept**, 1997; 70:2-3, 179-82.
  53. Lewandowski, K., R. Horn, C.J. O'Callaghan, et al., Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. **J Clin Endocrinol Metab**, 1999; 84:1, 300-6.
  54. Lepercq, J., J.C. Challier, M. Guerre-Millo, et al., Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. **J Clin Endocrinol Metab**, 2001; 86:6, 2409-13.
  55. Vitoratos, N., G. Chrystodoulacos, E. Kouskouni, et al., Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 2001; 96:1, 59-62.
  56. Sandoval, D.A., P. Galassetti, D. Tate, et al., Leptin responses to antecedent exercise and hypoglycemia in healthy and type 1 diabetes mellitus men and women. **J Diabetes Complications**, 2003; 17:6, 301-6.
  57. Shekhawat, P.S., J.S. Garland, C. Shivpuri, et al., Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. **Pediatr Res**, 1998; 43:3, 338-43.
  58. Schubring, C., W. Kiess, P. Englaro, et al., Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:5, 1480-3.
  59. Ng, P.C., C.W. Lam, C.H. Lee, et al., Leptin and metabolic hormones in infants of diabetic mothers. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, 2000; 83:3, F193-7.
  60. Hardie, L.J., D.V. Rayner, S. Holmes, et al., Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (fa/fa) rats as measured by ELISA. **Biochem Biophys Res Commun**, 1996; 223:3, 660-5.
  61. Vidal, H., D. Auboeuf, P. De Vos, et al., The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. **J Clin Invest**, 1996; 98:2, 251-5.
  62. Saladin, R., P. De Vos, M. Guerre-Millo, et al., Transient increase in obese gene

- expression after food intake or insulin administration. **Nature**, 1995; 377:6549, 527-9.
63. Kolaczynski, J.W., M.R. Nyce, R.V. Considine, et al., Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: Studies in vivo and in vitro. **Diabetes**, 1996; 45:5, 699-701.
  64. Kautzky-Willer, A., G. Pacini, A. Tura, et al., Increased plasma leptin in gestational diabetes. **Diabetologia**, 2001; 44:2, 164-72.
  65. Tamas, P., E. Sulyok, I. Szabo, et al., Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. **Gynecol Obstet Invest**, 1998; 46:3, 169-71.
  66. Lepercq, J., M. Cauzac, N. Lahlou, et al., Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role for insulin. **Diabetes**, 1998; 47:5, 847-50.
  67. Persson, B., M. Westgren, G. Celsi, et al., Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers. **Horm Metab Res**, 1999; 31:8, 467-71.
  68. Helland, I.B., J.E. Reseland, O.D. Saugstad, et al., Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. **Pediatrics**, 1998; 101:3, E12.
  69. Wolf, H.J., C.F. Ebenbichler, O. Huter, et al., Fetal leptin and insulin levels only correlate in large-for-gestational age infants. **Eur J Endocrinol**, 2000; 142:6, 623-9.
  70. Cetin, I., P.S. Morpurgo, T. Radaelli, et al., Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. **Pediatr Res**, 2000; 48:5, 646-51.
  71. Pighetti, M., G.A. Tommaselli, A. D'Elia, et al., Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. **Obstet Gynecol**, 2003; 102:3, 535-43.
  72. Geary, M., P.J. Pringle, M. Persaud, et al., Leptin concentrations in maternal serum and cord blood: relationship to maternal anthropometry and fetal growth. **Br J Obstet Gynaecol**, 1999; 106:10, 1054-60.
  73. Hamilton, B.S., D. Paglia, A.Y. Kwan, et al., Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. **Nat Med**, 1995; 1:9, 953-6.
  74. Matsuda, J., I. Yokota, M. Iida, et al., Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:5, 1642-4.
  75. Lappas, M., K. Yee, M. Permezel, et al., 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. **J Endocrinol**, 2005; 186:3, 457-65.
  76. Verhaeghe, J., A. Pintiaux, E. Van Herck, et al., Placental GH, IGF-I, IGF-binding protein-1, and leptin during a glucose challenge test in pregnant women: relation with

- maternal body weight, glucose tolerance, and birth weight. **J Clin Endocrinol Metab**, 2002; 87:6, 2875-82.
77. McLachlan, K.A., D. O'Neal, A. Jenkins, et al., Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. **Diabetes Metab Res Rev**, 2005.
  78. Radaelli, T., A. Varastehpour, P. Catalano, et al., Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. **Diabetes**, 2003; 52:12, 2951-8.
  79. Coustan, D.R., R.L. Berkowitz, and J.C. Hobbins, Tight metabolic control of overt diabetes in pregnancy. **Am J Med**, 1980; 68:6, 845-52.
  80. Widjaja, A., I.M. Stratton, R. Horn, et al., UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, 1997; 82:2, 654-7.
  81. Muller, G., J. Ertl, M. Gerl, et al., Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. **J Biol Chem**, 1997; 272:16, 10585-93.
  82. Seufert, J., T.J. Kieffer, C.A. Leech, et al., Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab**, 1999; 84:2, 670-6.