

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA
ADİPONEKTİN ve ASPROSİN DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fadil ÖZHAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCİ

Adıyaman / 2022

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA
ADİPONEKTİN ve ASPROSİN DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fadil ÖZHAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCİ

ADİYAMAN, 2022

T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA
ADİPONEKTİN ve ASPROSİN DÜZEYLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fadil ÖZHAN

Danışman Öğretim Üyesi
Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCİ

ADİYAMAN, 2022

Bu araştırma Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TIPFYL/2019-0002 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

GESTASYONEL DİYABET HASTALARINDA ADİPONEKTİN ve ASPROSİN DÜZEYLERİ

Fadil ÖZHAN

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Adıyaman Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Ocak/2023

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhittin ÖNDERCI

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelikte ortaya çıkan veya gebelikte tanısı konulan, anne ve bebek sağlığı üzerinde olumsuz etkiler bırakabilen bir glikoz metabolizması bozukluğudur. Adipoz doku kaynaklı bir hormon olan adiponektin birçok farklı etkisinin yanında karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Adipoz dokudan salgılanan asprosin karaciğerden glikoz salınımını artırıcı ve β hücrelerinden insülin salgılanmasını olumsuz etkileyen bir hormondur. Bu çalışmada, gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda antidiyabetojenik etkili olarak değerlendirilen adinopektin ve diyabetojenik etkili asprosin seviyelerinin belirlenmesi ve hastaların klinik özellikleri ile karşılaştırılarak gestasyonel diyabetes mellitus patogenezindeki rollerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış 44 gebe ile 44 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 88 birey dahil edildi. Serum adiponektin ve asprosin konsantrasyonlarının ölçümü insana özgü kitler kullanılarak ELISA yöntemi ile yapıldı. Ayrıca gruplar yaş, gebelik haftası, gravide, parite, abort ve vücut kitle indeksi kriterleri bakımından karşılaştırıldı. Gestasyonel diyabeti olan hasta grubunda normal gebelere göre serum adiponektin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($6,917 \pm 3,515$ mg/L ve $9,135 \pm 4,258$ mg/L $p=0.0095$). Serum asprosin düzeyleri Gestasyonel diyabetes mellitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu ($67,21 \pm 57,83$ ng/ml ve $47,08 \pm 50,57$ ng/ml, $p=0,0933$). Sonuç olarak adiponektin düzeylerindeki düşüş ile birlikte asprosin düzeylerindeki artışın gestasyonel diyabetes mellitus gelişmesinde risk faktörleri olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; Gestasyonel diyabetes mellitus; Adiponektin; Asprosin; Tip 2 diyabet.

ABSTRACT

ADIPONECTIN AND ASPROSIN LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Fadil ÖZHAN

Department of Medical Biology

Adiyaman University, Graduate Education School, January/2023

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Muhittin ONDERCI

Gestational diabetes mellitus is defined as a type of diabetes that appears first in pregnancy in women that previously don't have the disease. An adipose tissue originated hormone adiponectin plays an important role in carbohydrate and lipid metabolism. Another adipose tissue hormone asprosin triggers glucose release from liver and suppresses insuline secretion from pancreatic β cells. In the present study serum levels of adiponectin which has antidiabetogenic effect and asprosin which has diabetogenic effect was measured in 44 pregnant with gestational diabetes mellitus and 44 pregnant without gestational diabetes mellitus. Study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical School of Adiyaman University. Serum adiponectin and asprosin concentration was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Demographic parameters such as age, BMI, gravida, parity, abortus were also evaluated. Serum adiponectin levels were statistically significantly lower ($6,917 \pm 3,515$ mg/L ve $9,135 \pm 4,258$ mg/L $p=0.0095$) while serum asprosin levels were higher but not statistically significant ($67,21 \pm 57,83$ ng/ml ve $47,08 \pm 50,57$ ng/ml, $p=0.0933$) in pregnant with gestational diabetes mellitus. In conclusion, low levels of adiponectin and high levels of asprosin in pregnant may be evaluated as risk factors for gestational diabetes mellitus.

Key words: Pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Adiponectin; Asprosin; Type 2 diabetes.

TEŞEKKÜR

Yükseklisans çalışmam süresince tıkandığım her anda her şeyi sorabildiğim, bu sorularım karşısında bıkmadan yardım eden ve kıymetli bilgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğretim Üyesi Muhittin ÖNDERCI' ye, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet BÜLBÜL' e, Laborant Yusuf GÖKSU' ya, Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi hemşiresi Selma KÖK' e, laboratuvar çalışmalarında benden desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Esra BOZGEYİK' e ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim BOZGEYİK' e,

Adıyaman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin TIPFYL/2019-0002 sayılı proje olarak tezime sağlamış oldukları destekten dolayı Adıyaman Üniversitesi Rektörlüğü'ne teşekkür ederim.

....../....../20....

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait,özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık veri toplama analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Adıyaman Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

(İmza)

Fadil ÖZHAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ ve ENSTİTÜ ONAYI	ii
ÖZET	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GDM ve Patofizyolojisi.....	3
2.2. GDM’ nin Prevalansı.....	6
2.3. GDM Tanı ve Tedavisi	7
2.4. Adiponektin Hormonu	10
2.4.1. Gebelikte Adiponektin	13
2.4.2. T2DM’ de Adiponektin	13
2.4.3. GDM’ de Adiponektin	14
2.5. Asprosin Hormonu	16
2.5.1. Gebelikte Asprosin	19
2.5.2. T2DM’ de Asprosin.....	20
2.5.3. GDM’ de Asprosin	20
3. MATERYAL ve METOD.....	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	31
KAYNAKÇA.....	32
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri.	8
Tablo 2.2. Adiponektinin hedef hücrelerinin sinyal iletimine katılımının özeti.....	12
Tablo 2.3. Farklı metabolik doku ve organlarda asprosinin temel rollerinin özeti.....	19
Tablo 4.1. Çalışma grup verileri.....	23
Tablo 4.2. Demografik veriler.....	23
Tablo 4.3. GDM' li denekler ile sağlıklı denekler serum adiponektin ve asprosin hormon konsantrasyonları.....	24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

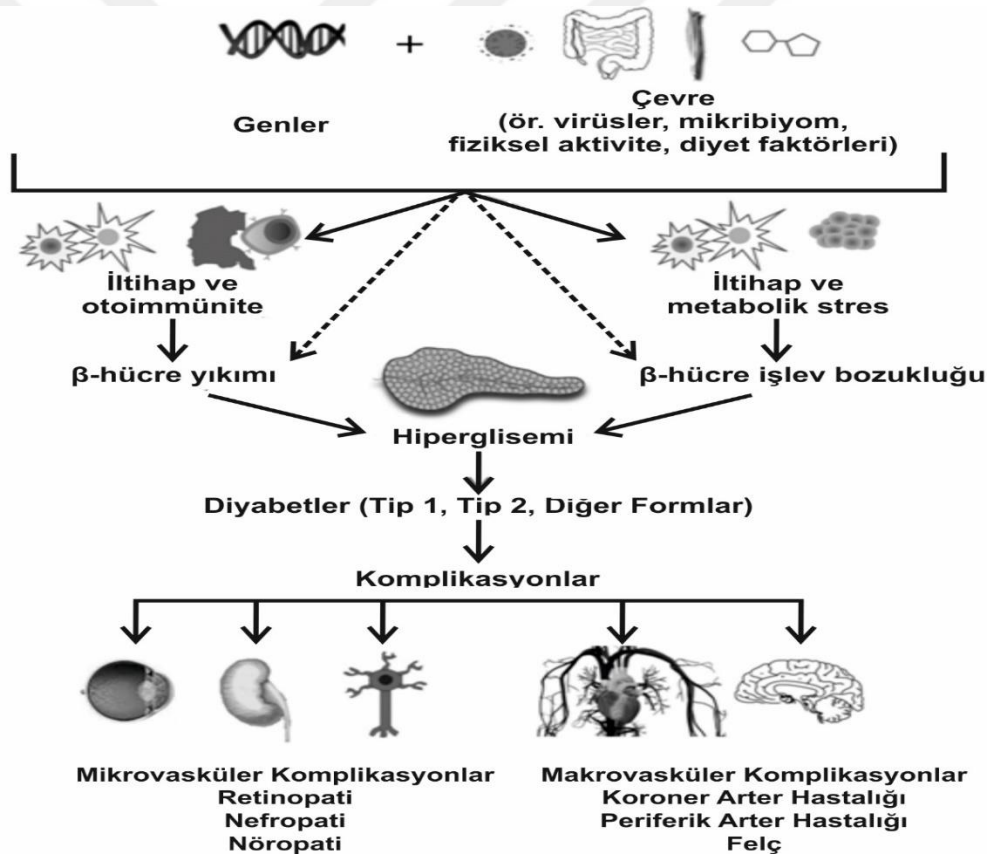
Şekil 1.1. Diyabet formlarının oluşumu ve sebep olacağı hastalıklar için	1
Şekil 2.1. Normal gebelik ve GDM sırasında β hücresi, kan şekeri ve insülin duyarlılığı. ..	5
Şekil 2.2. Adiponektin alanları ve moleküler yapısı	11
Şekil 2.3. Adiponektin ile glikoz metabolizmasının düzenlemesi için olası mekanizmalar.	12
Şekil 2.4. GDM' de adiponektinin rolü	15
Şekil 2.5. Gebelikte adiponektin ve diğer hormon davranışları.	16
Şekil 2.6. Asprosinin kontrollü hepatik glikoz salınımındaki rolünün insülinin salınımını etkilediğini gösterir şema.....	17
Şekil 2.7. Asprosinin metabolik organlardaki rolü.....	18
Şekil 4.1. GDM' li ve sağlıklı gebelerde serum adiponektin ve asprosin konsantrasyonları	24

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
β	: Beta
CVD	: Kardiyovasküler Hastalık
DM	: Diabetes Mellitus
FPG	: Açlık Plazma Glikoz Testi
GD	: Gebelik Diyabeti
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HAP0	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları
HMW	: Yüksek Moleküler Ağırlık
IADPSG	: Uluslararası Gebelik Çalışma Grupları Diyabet Derneği
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGR	: Bozulmuş Glikoz Regülasyonu
IUGR	: İntrauterin Büyüme Kısıtlaması
MF	: Makrozomik Fetus
NGR	: Normal Glikoz Regülasyonu
NGT	: Normal Glikoz Toleransı
nT2DM	: Yeni Teşhis Edilen Tip 2 Diabetes Mellitus
OD	: Optik Dansite
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PE	: Preeklampsi
PG	: Plazma Glikoz
SPE	: Şiddetli Preeklampsi
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), kronik hiperglisemi ve insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin tam veya kısmi yetersizliğinden kaynaklanan bozulmuş karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile karakterize bir hastalıktır [1]. Diyabet, zamanla kalbe, kan damarlarına, gözlere, böbreklere ve sinirlere zarar verebilir. Diyabetli yetişkinlerde kalp krizi ve felç riski iki ila üç kat artmıştır. Azalmış kan akışıyla birlikte ayaklardaki nöropati (sinir hasarı), ayak ülseri, enfeksiyon ve sonunda uzuv kaybı olasılığı artar (Şekil 1.1). Diyabetik retinopati önemli bir körlük nedenidir ve 1 milyona yakın insan diyabet nedeniyle kördür. Diyabetli kişilerin COVID-19 da dahil olmak üzere çeşitli bulaşıcı hastalıklara yakalanması olasılığı daha da yüksektir [2].



Şekil 1.1. Diyabet formlarının oluşumu ve sebep olacağı hastalıklar için modelleme örneği. [3].

Diyabet tiplerindeki temel ortak özellik, insülin hormonunun yetersizliğine bağlı olarak kandaki glikoz miktarının artması, insülin hormonuna direnç gelişimi veya her iki durumun bir arada bulunması ile karakterize olsa da; her türün altında yatan mekanizmalar farklıdır [4].

Diyabet hastalarının büyük çoğunluğu iki geniş kategoride sınıflandırılır: insülinin mutlak veya neredeyse mutlak eksikliğinden kaynaklanan tip 1 diabetes mellitus (T1DM) veya insülin direncinin varlığı ile karakterize edilen ve insülin salgılama bozukluğunun da ortak olduğu tip 2 diabetes mellitustur (T2DM). Bunlara ek olarak, hamileliği sırasında diyabet gelişen kadınlardaki diyabette gestasyonel diyabet (GD) olarak sınıflandırılır. Son olarak, enfeksiyonlardan, ilaçlardan, endokrinopatilerden, pankreasın yok olmasından ve genetik kusurlardan kaynaklanan yaygın ve çeşitli diyabet tipleri de vardır. İlişkisiz bu diyabet formları “Diğer Özel Tipler” e dahil edilir ve ayrı olarak sınıflandırılır [5].

GD esas olarak hamilelik sırasında ortaya çıkan diyabet türü [6] olup, bu terim 1957’ de Carrington tarafından ortaya atılmıştır. Ancak John O’ Sullivan’ ın 1961 ve 1964 yıllarındaki yayınlarından sonra daha geniş bir kabul görmeye başlamıştır [7]. Neden geliştiği hala bilinmemesine rağmen bazı kaynaklar HLA antijenlerinin rol oynayabileceğini düşünmektedir. Aynı zamanda aşırı proinsülinin beta (β) hücre stresini indükleyebileceğini öne sürmüşlerdir [6].

Bu tez çalışmasında adipoz dokudan salgılanan ve diyabet tipleri ile ilişkileri olduğu yapılan çalışmalarla bildirilen adiponektin ve asprosin hormonlarının GDM’ li hastalarda serum düzeyleri karşılaştırılarak taranan literatürlerdeki verileri destekleyip desteklemediklerinin yanında GDM’ nin erken tanısında adiponektin ve asprosin düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GDM ve Patofizyolojisi

Sağlıklı hamilelik sırasında, annenin vücudu büyüyen fetüsün taleplerini desteklemek için bir dizi fizyolojik değişikliğe uğrar. Bunlar, kardiyovasküler, böbrek, hematolojik, solunum ve metabolik sistemlere adaptasyonları içerir. Önemli bir metabolik adaptasyon da insülin duyarlılığıdır. İnsülin duyarlılığı gebelik süresince, gebeliğin gereksinimlerine bağlı olarak değişir. Gebeliğin erken döneminde, gebeliğin daha sonraki dönemlerindeki enerji gereksinimleri için glikozun yağ depolarına alınmasını teşvik ederek insülin duyarlılığını artırır [8]. Bununla birlikte, hamilelik ilerledikçe östrojen, progesteron, leptin, kortizol, plasental laktojen ve plasental büyüme hormonu dahil olmak üzere lokal ve plasental hormonlardaki yükselme insülin direncini artırır [9].

Sonuç olarak, gebelik sırasında kan glikozu hafifçe yükselir ve bu glikoz fetüsün büyümesini hızlandırmak için plasenta boyunca kolayca taşınır. Gelişen hafif insülin direnci durumu ayrıca endojen glikoz üretimini ve yağ depolarının parçalanmasını destekleyerek kan glikozunda ve serbest yağ asidi konsantrasyonlarında da daha fazla artışa neden olur [10]. Plasental hormonların bu süreçteki önemi, maternal insülin duyarlılığının doğumdan birkaç gün sonra gebelik öncesi seviyelere dönmesiyle örneklenmiştir [11].

İnsülin sekresyonu, insülin direncini telafi etmek için yetersiz kaldığında gebelikte glikoz taraması ile tespit edilen hiperglisemiye yol açar. Bu yüzden, kronik insülin direnci nin oluşması bu direncin telafi edilebilmesi için yeterli insülinin salgılanamadığını gösterir ve insülin direnci GDM' nin patofizyolojisinin merkezi bir bileşeni haline gelir [12].

Dişabet türlerinden biri olan GDM, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilebilen, gebelikten önce açıkça belirgin olmayan dişabettir [13].

GDM' nin risk faktörleri arasında;

- Artan vücut ağırlığı (vücut kitle indeksi (VKİ) 25' ten büyük),
- Fiziksel aktivite azalması,
- DM ile birinci derece akrabalık,
- Daha önce GDM veya makrozomi (4000 gram veya daha fazla ağırlıkta) olan yenidoğan öyküsü, hipertansiyon gibi metabolik komorbiditeler,
- Düşük HDL (35 mg/dL den az),
- Yüksek trigliserid düzeyi (250 mg/dL den fazla),

- Polikistik over sendromu,
- Hemoglobin A1c değerinin %5,7' den büyük olması,
- Anormal oral glikoz tolerans testi (OGTT),
- Kardiyovasküler hastalıklar geçmişi,
- İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar [14] yer alır.

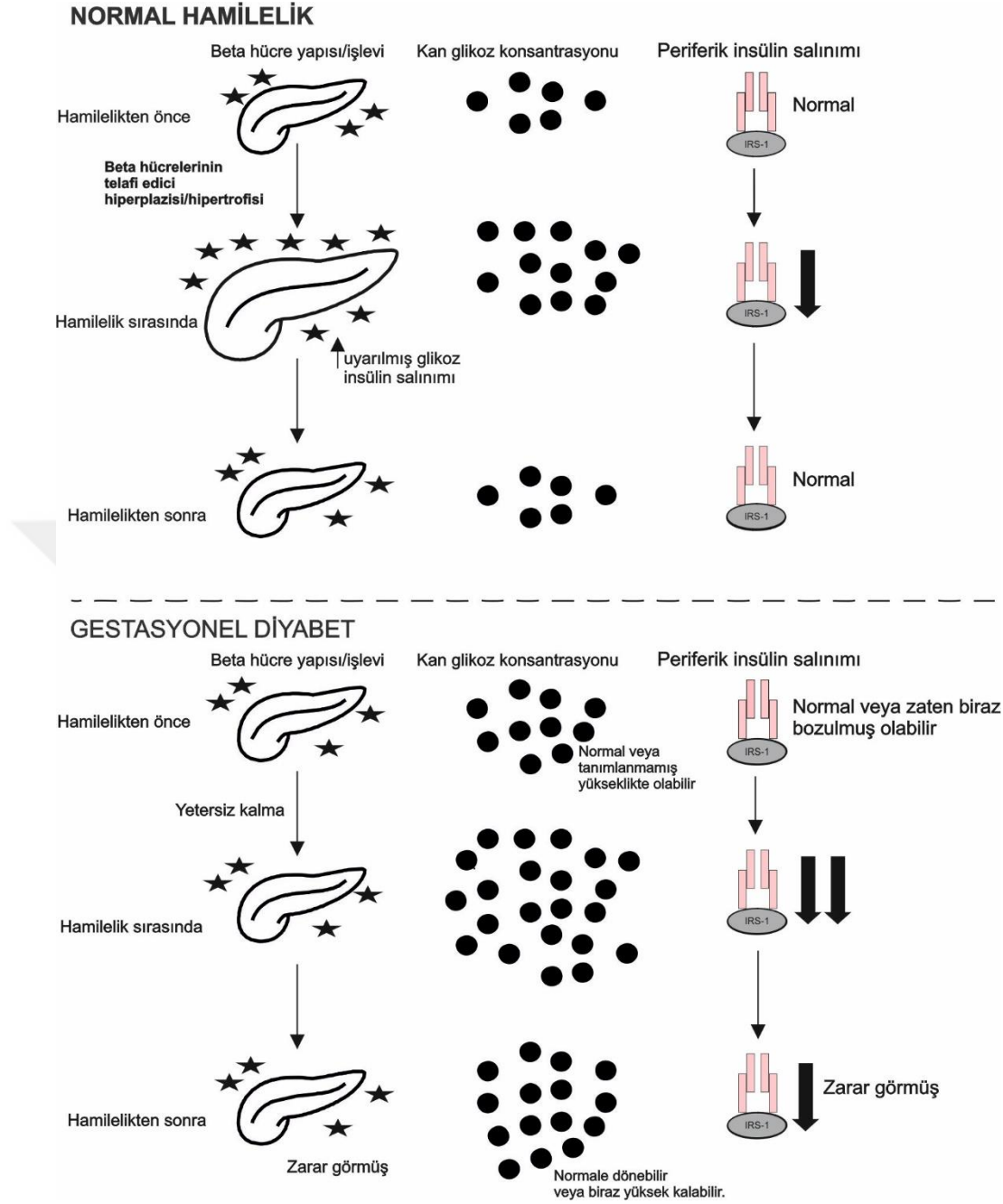
GDM' li bireylerde aşırı kilo / obezite, batılılaşmış diyet ve mikro besin eksiklikleri, ileri anne yaşı ve ailede insülin direnci ve / veya diyabet, daha önce makrozomik bebek dünyaya getirmiş olma öyküsü bulunmaktadır [15]. GDM, hem anne hem de bebekler için kısa ve uzun süreli sağlık risklerinin artması ile de ilişkilidir [16]. GDM genellikle doğumun ardından düzelirken, annede T2DM ve kardiyovasküler hastalık (CVD) riski ve çocukta da gelecekte obezite, CVD, T2DM ve / veya GDM gibi riskler de dahil olmak üzere uzun süreli sağlık sonuçları doğurabilmektedir. Bu nedenle, GDM' nin fizyopatolojisini anlamak çok önemlidir. Bu durum, popülasyonun bütün olarak sağlığını etkileyen çeşitli metabolik hastalıklarla birlikte nesiller arası kısır bir obeziteye ve diyabet döngüsüne katkıda bulunur [15, 17].

Ayrıca, GDM' li kadınların gebelikte normal glikoz toleransı (NGT) olan kadınlardan 7 kat daha fazla T2DM geliştirmesi muhtemeldir [16]. İnsülin sekresyonu, insülin direncini telafi etmek için yetersizdir ve gebelikte rutin glikoz taraması ile tespit edilen hiperglisemiye yol açmaktadır [12].

İnsanlarda gebeliğin erken dönemlerinde yağ dokusu birikimini teşvik eden bir dizi metabolik değişiklik gerçekleşir, bunu takiben insülin direnci geç gebelikte lipolizi kolaylaştırır. Erken gebelikte insülin salınımı artarken, insülin duyarlılığı değişmez, azalır veya hatta artabilir [12].

GDM genellikle gebelik sırasında kronik insülin direnci ve β hücre disfonksiyonunun bir sonucudur ve bu nedenle hem β hücre bozukluğu hem de doku insülin direnci GDM patofizyolojisinin kritik bileşenlerini temsil eder [15, 17].

Pankreasın langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinin birincil işlevi, glikoz yüküne yanıt olarak insülin depolamak ve salgılamaktır. β hücreleri, glikoz konsantrasyonunu algılama veya yanıt olarak yeterli insülin salgılama yeteneğini kaybettiğinde β hücresi disfonksiyonu meydana gelir [18]. GDM sırasında, β hücreleri gebeliğin taleplerini karşılamakta başarısız olur ve azalmış insülin duyarlılığı ile birleştirildiğinde, bu hiperglisemi ile sonuçlanır. β hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve GDM arasındaki ilişkinin bir diyagramı Şekil 2.1' de verilmiştir [17]



Şekil 2.1. Normal gebelik ve GDM sırasında β hücresi, kan şekeri ve insülin duyarlılığı [17].

Normal gebeliklerde, gebeliğin ortasında başlayan ve doğuma kadar devam eden artmış insülin direnci gelişebilir. Bu direncin gebelik sırasında insülin sekresyonunda yaklaşık % 200 ila % 250' lik bir artışla telafi edildiği düşünülmektedir [19]. GDM, gebeliğin metabolik ve hormonal değişikliklerinin tetiklediği hızlı başlangıçlı geçici bir T2DM formu olarak düşünülebilir. Kronik insülin direncinin gebe kalmadan önce GDM hastalarının çoğunda (ancak hepsinde değil) zaten gelişmiş olması ve gebelik sırasında ek

insülin direncinin ortaya çıkması muhtemeldir [20]. Ek olarak, hamilelik sırasında artan östrojen, progesteron ve kortizol, glikoz insülin dengesinin bozulmasına katkıda bulunur [21].

Normal gebelik sırasında, β hücreleri, gebeliğin metabolik taleplerini karşılamak için hiperplazi ve hipertrofiye maruz kalır. İnsülin duyarlılığı düştükçe kan şekeri yükselir. Gebeliği takiben, β hücreleri, kan şekeri ve insülin duyarlılığı normale döner. [17].

Aşırı fetal büyüme, sarılık, yeni doğan hipoglisemisi, ölü doğum, polihidramnios, gebeliğin hipertansif bozuklukları ve fetal büyüme kısıtlılığı gibi olumsuz gebelik sonuçlarının erken önlenmesi yaşam kalitesini ve sağlık hizmeti verimliliğini artırabilir [15].

Fetal ihtiyaçları karşılamak ve maternal fizyolojiyi yeniden programlamak için çeşitli plasental hormonlar önerilmiş olsa da, bu karmaşık geçişte hücrel mekanizmalar belirsiz kalmaktadır [12].

2.2. GDM' nin Prevalansı

Diyabetli insanların sayısı son yıllarda küresel olarak istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Küresel diyabet prevalansı 1980' den bu yana yaklaşık iki katına çıkarak 2016' da % 4,7' den % 8,5' e yükselmiştir. Prevalans en hızlı şekilde, düşük ve orta gelirli ülkelerde artmaktadır. Aşırı kilolu veya obez olmak gibi ilişkili risk faktörleri de artmaktadır. Gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyonlardan biri olan GDM, gebelik sırasında ortaya çıkan bir başlangıç veya ilk tanıma ile değişken derecede karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır ve bazı faktörlerin gelişme riskini artırdığına inanılmaktadır [22].

2017 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tahminlerine göre, GDM dünya çapında gebeliklerin yaklaşık % 14' ünü etkilemekte iken (buda yılda yaklaşık 18 milyon doğuma işaret etmektedir) [17], 2021 yılında yine IDF tarafından yapılan küresel ve bölgesel GDM prevalansı tahmininin %14' ün üzerinde olduğu bildirilmiştir [23].

Uluslararası Gebelik Çalışma Grupları Diyabet Derneği (IADPSG) ise, GDM prevalansının % 17,8' e kadar yükseldiğini bildirmiştir [16].

GDM olan kadınlarda gebelikten 10-20 yıl sonra DM gelişme riski %35-60 oranında artmaktadır [14]. Ne yazık ki, şu anda GDM için yaşam tarzı müdahalesi (diyet ve egzersiz) ve zaman zaman insülin tedavisi dışında, yaygın olarak kabul edilmiş bir tedavi veya önleme stratejisi yoktur. Bu nedenle güvenli, etkili ve kullanımı kolay yeni tedaviler

aranmaktadır. Bu tür tedavileri geliştirmek için GDM' nin patofizyolojisinin tam olarak anlaşılması gerekmektedir [17].

2.3. GDM Tanı ve Tedavisi

GDM prevalansına göre, daha önceki bazı çalışmalar GDM' nin tanı ve tedavisinin gelecekteki komplikasyonları ve maliyeti azaltabileceğini önermiştir. Ayrıca, yüksek anne yaşı, obezite, GDM' nin aile öyküsü, yüksek parite ve bir makrozomik bebek doğumunu içeren veriler GDM' nin görülme sıklığına katkıda bulunabilir [16].

1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından yapılan tarihsel çalışma, T2DM' ye evrimleşme riskine dayanan iki aşamalı yöntemi ve GDM için ilk tanı kriterlerini geliştirmiştir. Bu kriterler epidemiyolojik açıdan sağlam olsa da kısa süreli materno-fetal morbidite temelinde geliştirilmemiştir. Ek olarak, iki aşamalı yöntemin karmaşıklığı, çeşitli toplumların öğrenilmiş alternatif yöntemler önermesini sağlamıştır [24].

Amerikan Diyabet Birliği (ADA), GDM' yi resmi olarak, “önceden planlanan T1DM veya T2DM' nin açıkça görülmediği, gebeliğin ikinci trimesterinde (14.-26. haftalar arası) veya üçüncü trimesterinde (27.-41. haftalar arası) teşhis edilen diyabet” olarak sınıflandırır [17]. Bununla birlikte, GDM tanısı için kesin eşik, kullanılan kriterlere bağlıdır ve şimdiye kadar sağlık uzmanları arasında fikir birliği eksikliği olmuştur. ADA, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ve Endokrin Topluluğu tarafından, GDM tanısında IADPSG kriterlerinin kullanılması önerilmektedir [25].

IADPSG kıstasları, 23.000 gebe kadından oluşan çok uluslu ve çok merkezli bir çalışma olan Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) Çalışması araştırmalarına dayanarak geliştirilmiştir [26]. HAPO çalışmasının önemli bir bulgusu, maternal gliseminin artmasıyla birlikte, GDM için tanı eşiğinin altında bile olsa, maternal ve fetal sonuçların sürekli olarak ortaya çıkması riskiydi. IADPSG, tüm kadınların ilk doğum öncesi kontrollerinde açlık plazma glikoz (FPG) testine girmelerini önerir (≥ 92 mg / dL değerinde bir GDM göstergesidir). Gebelik haftası 24 ila 28. haftalar arasında olup FPG testi < 92 mg/dL olan kadınlara 2 saatlik 75 g OGTT yapıldığı görölmüştür (Tablo 2.1). Bu glisemik limitler diğerkilerden daha düşüktür ve tanı için sadece anormal bir glikoz ölçümü gerektirir, bu da GDM vakalarının sayısında ve buna bağlı sağlık hizmeti maliyetlerinde ciddi bir artışa yol açmıştır [27]. Bu sebeple, uzmanlar arasında IADPSG kriterlerinin sadece risk altındaki kadınları taramak için değıştirilip değıştirilmeyeceğı konusunda çok tartışmalar olmuştur (örneğin, ileri yaştaki kadınlar, fazla kilolu / obez

olanlar, yüksek riskli etniklere sahip kadınlar, aile diyabet öyküsü olan kadınlar). Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu tür çabaların maliyeti büyük ölçüde düşürmeden önemli sayıda GDM vakasının gözden kaçırılacağını göstermektedir [28].

Tablo 2.1. IADPSG/ADA ve WHO'ya göre GDM tanı kriterleri (*) [29].

		FPG	1.Saat PG	2.Saat PG	3.Saat PG
WHO Kriterleri	Tek Aşamalı Test 75g glikozlu OGTT (en az bir patolojik değer tanı koydurur)	≥ 126	-	≥ 140	-
IADPSG/ADA Kriterleri	Tek Aşamalı Test 75g glikozlu OGTT (en az bir patolojik değer tanı koydurur)	≥ 92	≥ 180	≥ 153	-
İlk Aşama	İki Aşamalı Test (**) 50g glikozlu OGTT (en az iki patolojik değer tanı koydurur)	-	≥ 140	-	-
İkinci Aşama	100g glikozlu OGTT (en az iki patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
	75g glikozlu OGTT (en az iki patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95	≥ 180	≥ 155	-

(*) Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. (**) İki aşamalı tanı testi günümüzde daha az tercih edilmektedir. **FPG:** Açlık Plazma Glikozu **PG:** Plazma Glikozu

Günümüzde gebe kadınlar, evrensel bir tarama protokolünün bir parçası olarak gebeliğin 24 ila 28. haftası arasında 75 g OGTT testine tabi tutulur. OGTT testi, bir gece aç kaldıktan (8 saat) sonra plazma glikoz (PG) seviyelerinin ölçülmesini, ardından 75 g glikozun oral tüketiminden sonraki birinci ve ikinci saatte FPG ölçümünü içerir [30].

Ülkemizde gebelere, gebeliklerinin 24-28. haftaları arasında OGTT yapılmaktadır. Testin iki aşamalı olarak uygulanması önerilmektedir. İlk doğum öncesi kontrolde kişiye diyabet teşhisi konulmamışsa fakat GDM için risk faktörleri varsa 50g glikozla OGTT yapılır. Bu yüklemde kişinin açlık tokluk durumu aranmaz. PG seviyesi 180 mg/dl den büyükse kişi GDM tanısı alır. 140-180 mg/dl PG seviyesi varsa 100g glikoz uygulaması yapılır. 100g OGTT de FPG ≥ 95 mg/dl sınır değerdir. 100g OGTT' de en az iki değer pozitifse tanı konulur. 1. saat $180 \geq$ mg/dl, 2. saat $155 \geq$ mg/dl ve 3. saat $140 \geq$ mg/dl olarak sınır değerler belirlenmiştir. Tek aşamalı OGTT' de ise 75 g glikozlu uygulama yapılmaktadır. Bu yöntemde FPG için sınır değer 92 mg/dl, 1.saat PG $180 \geq$ mg/dl, 2.saat

$PG \geq 153$ mg/dl olarak alınır ve kişinin GDM tanısı alması için bir değerin yüksek olması yeterli olarak kabul edilir [31, 32].

GDM' nin ilk trimester gibi erken bir tarihte öngörülerek teşhisinin konması, uzmanların tam tedaviyi başlatmadan önce profilaktik tedavi müdahalesi başlatmasına olanak tanıyacaktır [33]. Gebeliğin ilk trimesterında, GDM tanısı için verimli modellerin bulunması, metabolik bozukluğun patofizyolojisinin daha ileri moleküler ayrıntılarla anlaşılmasına yardımcı olacaktır [34].

GDM tedavisi, hiperglisemiye azaltmayı ve dolayısıyla gestasyonel yaş, makrozomi, omuz distosisi, yenidoğan hipoglisemisi ve sezaryen ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçların riskini azaltmayı amaçlamaktadır. Diyet modifikasyonu genellikle birinci basamak tedavi olarak kullanılır ve kısmen veya tamamen başarısız olursa veya kadınların tanıda önemli ölçüde artmış glikoza sahip olduğu durumlarda, farmakolojik tedaviler (metformin, glibenklamid (gliburid) ve / veya insülin) sunulur [35, 36].

İnsülin, gebelik sırasındaki diyabet tedavisinde ilk tercih olmuştur. Son zamanlarda, metmorfin, güvenliği kanıtlandıktan sonra, insülinin reçete edilemediği durumlarda, diyabetik gebe kadınlarda daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer oral anti diyabetiklerin uzun vadeli güvenliğine dair kanıtlar henüz eksiktir [37].

Farmakolojik tedaviler dışında GDM' li kadınlara glikoz kontrolünü iyileştirmek için düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir. Bunun gebelik öncesi egzersiz seviyelerine ve komorbiditelere göre bireyselleştirilmesi gerekir. Bununla birlikte, çoğu kadın için makul bir hedef, her yemekten sonra 10-15 dakika yürümek olacaktır [38]. Bu alanda yapılan çalışmalar sınırlı olsa da, ev tabanlı egzersiz eğitiminin GDM' li kadınlarda glisemik kontrolü iyileştirdiği görülmektedir [39].

Üreme çağındaki kadınlarda aşırı kilo ve şişmanlık, insülin direncinin gelişmesini iletir ve böylece hamilelik metabolizmasının erken bozulma riskini artırır [40, 41]. İnsülin direnci ve pankreatik β hücrelerindeki eksiklik, bir yandan karaciğer tarafından glikoz üretiminde anormal bir artışa yol açan ve diğer yandan adipoz ve kas dokuları tarafından glikoz tüketimini azaltan GD' nin bir özelliğidir [42].

Fiziksel egzersizin yanı sıra sadece beslenme tedavisi ile de glisemik hedeflere ulaşır ve hastaların ortalama olarak % 30' una ek tedavi yapılması gerekir. Beslenme tedavisi ile gebelik öncesi kilo kaybı ve VKİ' nin normalleşmesi daha sonraki gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Uygun bir diyabet yönetimi, olumsuz sonuçları önleyebilir ve gestasyonel kilo alımını azaltabilir [43].

Toplu olarak deri altı veya visseral adipoz doku olarak da adlandırılan beyaz adipoz doku, enerji depolama alanı olarak işlevinin yanı sıra adipokinler olarak adlandırılan bir dizi sinyal molekülünün salgılanmasından sorumlu endokrin bir organ gibi hareket eder [40, 41]. Adipokinler, beyin, karaciğer, kas, bağışıklık sistemi ve yağ dokusunun kendisi de dahil olmak üzere diğer organlarla iletişim kurmak için klasik dolaşımdaki hormonlar olarak işlev görür. Adipokinlerin düzensizliği obezite, T2DM ve CVD ile ilişkilendirilmiştir [41].

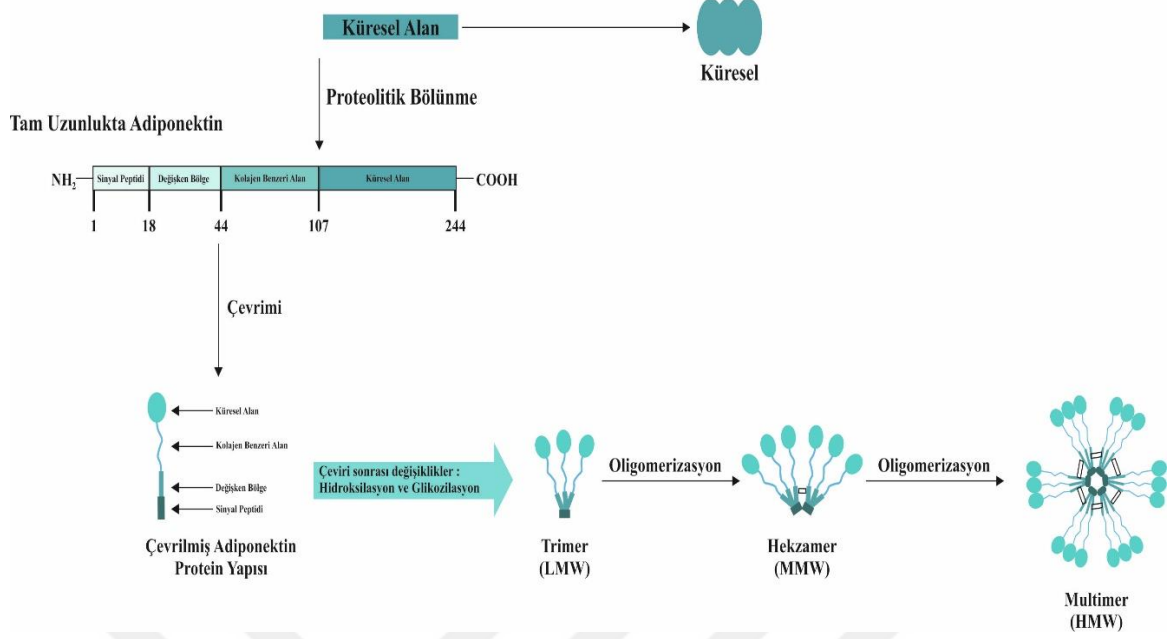
Bu adipokinler arasında, adiponektin ve leptininin, tüm vücut glikoz homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir [40].

Bunların yanı sıra yine adipoz dokudan salınan başka bir hormon olan asprosin, hipoglisemiye önlemek için açlık sırasında artar ve karaciğer hücrelerinden glikoz salınımını kontrol eder [44]. Asprosin hormon konsantrasyonlarının T2DM hastaları ve insülin direnci gelişmiş olan hastalarda önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [45].

2.4. Adiponektin Hormonu

Adiponektin, enerji homeostazını, insülin duyarlılığını, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını düzenleyen büyük ölçüde adipositler tarafından salınan önemli bir adipositokindir [16, 46]. Adiponektin, adipoz doku ile sentezlenen 30 kDa ağırlığında, bir N-terminal sinyal peptidi, değişken bir bölge, kollajen benzeri bir alan ve C-terminusunda küresel bir alan içeren tek bir alt birim olarak sentezlenen 244 amino asitli bir protein olup, iskelet kaslarındaki yağ asitlerinin β oksidasyonunda uyarıcı etki yapar [47, 48].

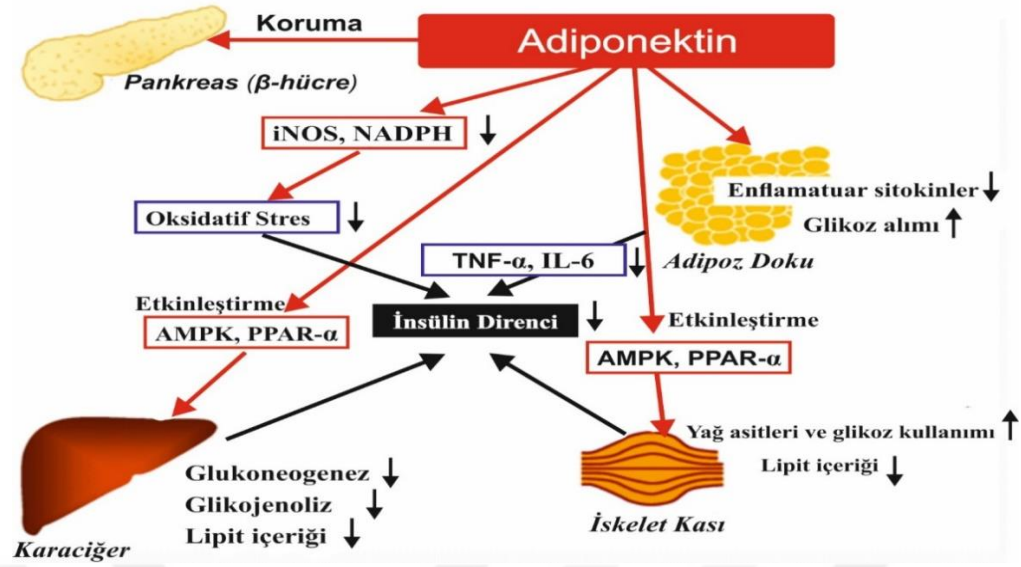
Adiponektinin tam uzunluktaki yapısı, esas olarak adipositler tarafından oluşur. Dolaşıma salgılanmadan önce, adiponektin, trimerler (düşük moleküler ağırlık (LMW)), heksamerler (orta moleküler ağırlık (MMW)) ve multimerler (yüksek moleküler ağırlık (HMW)) oluşturmak için oligomerizasyona uğrar (Şekil 2.2). Adiponektin ayrıca plazmada, tam uzunlukta adiponektin proteininin küresel alanının proteolitik bölünmesi ile sentezlenen küresel bir izoform olarak da bulunur [49, 50].



Şekil 2.2. Adiponektin alanları ve moleküler yapısı [48].

Adiponektinin antienflamatuar ve antiaterojenik özellikleri insülin duyarlılığını artırır, ancak VKİ ile ters orantılıdır [46].

Adiponektin, çeşitli dokuları karaciğeri, kalbi, pankreas β hücrelerini, böbreği, potansiyel olarak kası ve diğer birçok hücre tipini hedef alır (Şekil 2.3). Adiponektin, glikoz üretimine dahil olan genleri inhibe ederek hepatik glikoneogenezi güçlü bir şekilde baskılar. Adiponektin, temel metabolik dokulardaki yerel etkisi sayesinde insülin duyarlılığını artırır ve bu nedenle tüm vücut enerji homeostazını iyileştirir. Adiponektin, hücre ölümünü baskılar, iltihaplanmayı önleyip ve hücre sağkalımını artırarak çeşitli hücrelerde bir dizi patolojik olaya karşı güçlü koruma uygular [51].



Şekil 2.3. Adiponektin ile glikoz metabolizmasının düzenlemesi için olası mekanizmalar[52].

Önceki araştırmalar β -hücre fonksiyonunu ve sağkalımı artırmanın yanı sıra hepatik glikoz salınımının baskılanması yoluyla sistemik glikoz seviyelerini düşürmek için adiponektinin fonksiyon yaptığını bildirmektedir. Serum adiponektini ile ilerleyen insülin direnci arasında ters bir ilişki olduğuna dair kanıt vardır. Düşük adiponektin düzeylerinin gebelik sırasında maternal insülin duyarlılığının azaltılmasıyla ilişkili olduğu hamile popülasyonlarda da doğrulanmıştır [40]. Adiponektin fizyolojik ve koruyucu işlevlerini yerine getirmek için çeşitli sinyal yollarını modüle eder (Tablo 2.2) [53].

Tablo 2.2. Adiponektinin hedef hücrelerinin sinyal iletimine katılımının özeti [53].

Karaciğer	↓ Glikojenoliz; glukoneogenez ↓ Lipogenez; trigliseritler
Pankreas	↑ İnsülin ekzositozu
Kas	↓ Glikojen üretimi ↑ Glikoz tüketimi ↑ Yağ asidinin taşınması ve yağ asidi oksidasyonu ↓ Trigliseritler
Adipositler	↑ Glikoz tüketimi ↑ Trigliseritler ↑ Adipositlerin yağ depolama işlevi

2.4.1. Gebelikte Adiponektin

Hamilelik süresi boyunca anneye ait adiponektin sekresyonu giderek azalır. Bu düşüş, beyaz yağ dokusundaki adiponektin mRNA düzeylerinin % 60' lık bir azalması ile ilişkilidir. Hem plazma adiponektin konsantrasyonları hem de mRNA, yağ kütlesi ile negatif korelasyonludur; bu da, obezite yokluğunda bile yağ dokusu birikiminin, adiponektin üretimini düşürmede sinyalizasyonla ilişkili olduğunu düşündürmektedir [54].

Yapılan bir çalışma, maternal adiponektin konsantrasyonunun vajinal doğumda sezaryene kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu ve bunun doğum sırasında maternal adiponektin salınımının artmasına bağlı olabileceğini ortaya koymuştur [55].

Yapılan bir çalışmada gebelikte insülin direncinin gelişiminde adiponektinin bir rolünün olduğu ima edilmiştir. Bununla birlikte, normal gebeliklerde adiponektinin bireysel uzunlamasına seyrini tanımlayan hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle, 11 sağlıklı kadında normal gebelik sırasında ve sonrasında serum adiponektin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada serum seviyelerinin hamileliğin ortasında zirveye ulaştığı ve en düşük seviyelerin gebeliğin sonlarında görüldüğü bildirilmiştir [56].

2.4.2. T2DM' de Adiponektin

T2DM risk faktörleri, prevalansına katkıda bulunan birbirleriyle etkileşime giren genetik, metabolik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir kombinasyonunu içerir [57]. T2DM en sık 45 yaş üstü kişilerde görülür. Yine de artan obezite seviyeleri, fiziksel hareketsizlik ve enerji açısından yoğun diyetler nedeniyle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde giderek daha fazla görülmektedir [58].

T2DM' de değiştirilemeyen etnik köken ve aile öyküsü / genetik yatkınlık gibi risk faktörleri nedeniyle bireysel yatkınlık güçlü bir genetik temele sahiptir. Buna rağmen epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, birçok T2DM vakasının ana değiştirilebilir risk faktörlerinin (obezite, düşük fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme, sigara bağımlılığı) iyileştirilerek önlenebileceğini düşündürmektedir [57, 59].

Bilinçli kilo verme, insülin duyarlılığını arttırmak ve bazı durumlarda obezite ve prediyabetli bireylerde T2DM insidansını önlemek için esas tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir [57].

Fiziksel egzersiz, serbest radikal seviyelerinde uzun vadeli bir azalmaya yol açan, enzimatik olmayan önemli bir antioksidan olan glutatyon ve diğer antioksidan enzimler gibi antioksidanların sentezini indükleyerek T2DM' yi uyaran oksidatif stresi düzeltebilir [60, 61].

İnsülin direnci nedeniyle diyabete yakalanan bireyler bu durumu alışılmış egzersiz ile tersine çevirebilir. Bel bölgesindeki aşırı yağlanma insülin direncine katkıda bulunduğundan yapılacak olan düzenli egzersiz vücut yağının azalmasına yardımcı olacak ve hücrel insülin duyarlılığını arttıracaktır [60].

Adipoz dokudan salınan adiponektin anti-enflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı özelliklerinin yanı sıra glikoz metabolizmasındaki faydalı rolü nedeniyle dikkat çekmiştir [57, 62]. Sağlıklı bireylerin kanındaki normal adiponektin konsantrasyonu aralığı 5 ila 30 µg / ml [63] iken, DM, obezite ve koroner kalp hastalığı olan hastaların sağlıklı bireylerden önemli ölçüde daha düşük serum adiponektin seviyeleri sergilediği bulunmuştur, bu da adiponektin seviyesinin bu hastalıklarla yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir [64].

Birçok çalışma, adiponektin hormon konsantrasyonunu düşük de olsa T2DM riski ile ilişkilendirmiş ve diyabet başlangıcından önce adiponektin seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [65, 66]. Bu bilgiler ışığında adiponektin konsantrasyonlarının T2DM riskini belirlemede bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

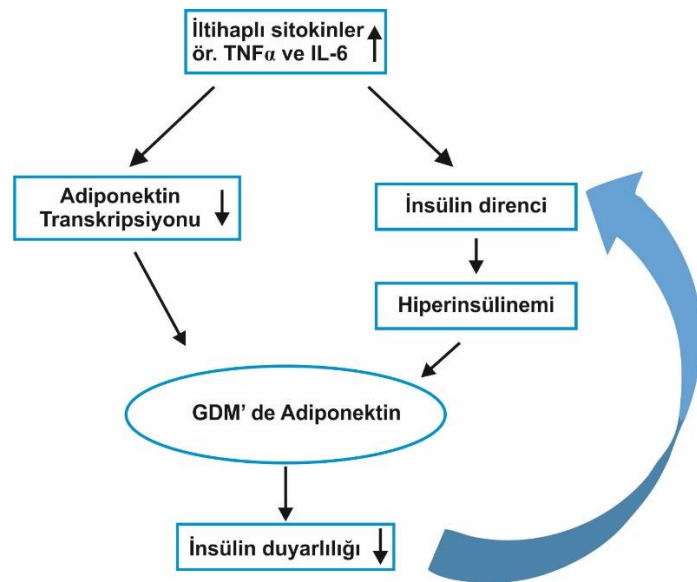
2.4.3. GDM’ de Adiponektin

Çalışmalar, obezite ve T2DM gibi metabolik hastalıklar sırasında adiponektin konsantrasyonlarının azaldığını [67, 48] ve bunun gebelik komplikasyonları için bir biyobelirteç olarak kullanımını destekleyen yeni kanıtlar olduğunu bildirmiştir. Tehlikeli gebeliklerin sonucunu tahmin edebilecek maternal faktörlerin belirlenmesi, yüksek riskli gebeliklerin erken tanınmasına, anne ve çocukta yakın takip ve gebelik komplikasyonlarının önlenmesine olanak tanıyan değerli araçlar olarak hareket edebilir [48].

Adiponektin düzeyleri obezite ve insülin direnci ile ters orantılıdır. Düşük adiponektin düzeyleri T2DM ve koroner arter hastalığının yanı sıra GDM ile de ilgilidir. Bu durum, azalan insülin duyarlılığı ve pankreas β hücre fonksiyonları ile ilgilidir [47]. Yapılan çalışmalarda ortalama serum adiponektin konsantrasyonunun GDM’ li gruptaki seviyesinin sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede düşük ve GDM riskinin 5-6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır [14, 39]. Ayrıca, gebeliğin ilk trimesterinde adiponektinin aşağı regülasyonu, GDM’ nin yaklaşmakta olduğunun bağımsız bir öngörücüsüdür. Böylece, Lain ve ark., ilk trimester adiponektin konsantrasyonları 25. persentilin altında olan kadınların, adiponektin düzeyleri daha yüksek olan kadınlara kıyasla GDM teşhisi konma olasılığının 10 kat daha fazla olduğunu da bildirmişlerdir [54].

Adiponektin plazma konsantrasyonları, yağ dokusu seviyesi ile ilişkilidir. Ayrıca beslenme durumuna göre düzenlenirler [68, 69]. Gerçekten de kemirgenlerde ve koyunlarda açlık sırasında artar ve yeniden beslendikten sonra azalır. Dahası, insan ve kemirgen erkeklerle kıyasla dişilerinde daha yüksektir [70]. Kadınlarda belirli koşullar altında adiponektin seviyeleri daha düşüktür [71]. Farelerde, plazma adiponektin seviyeleri olgun dişilerde olgunlaşmamış dişilere göre 4 kat daha yüksektir [72]. Kontrol hastalarına kıyasla obez hastalarda, yağ dokusundaki ve dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonlarının sürekli olarak anormal derecede düşük olduğu bulunmuştur [73], bu da adiponektinin obezite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve obezite ile kadın patolojisi arasındaki bağlantıda potansiyel olarak önemli bir hormon olduğunu düşündürmektedir [74].

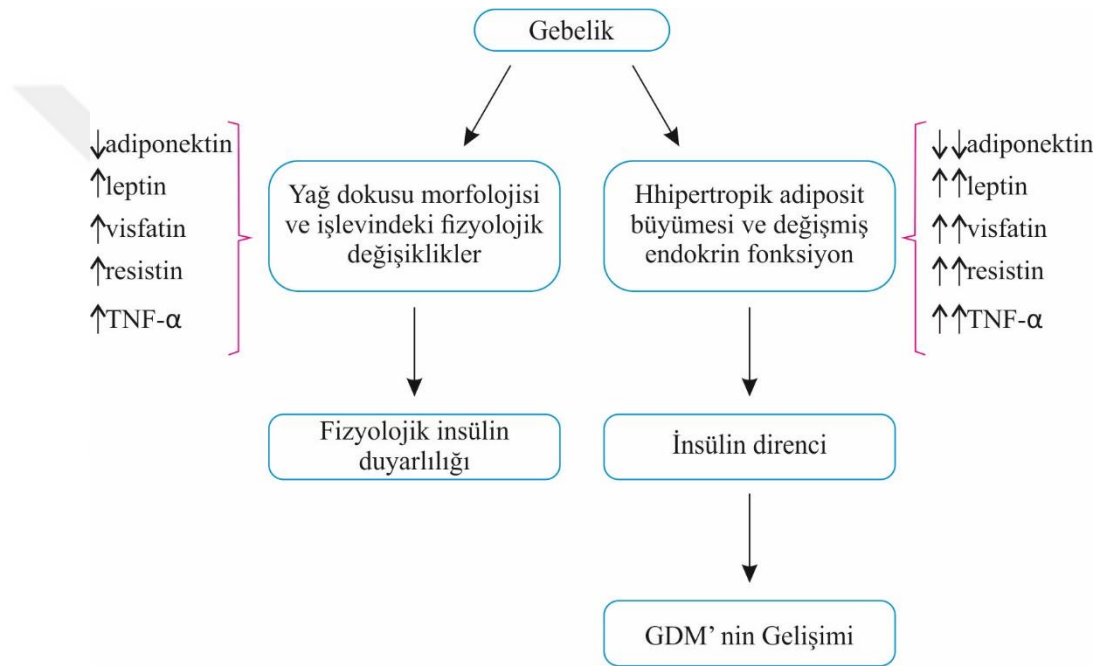
TNF α ve IL-6, adiponektin geninin varsayılan negatif düzenleyici faktörleridir [54]. Bu nedenle, TNF α ve diğer proinflatuar araçlar, adipositlerdeki adiponektin transkripsiyonunu baskılar ve bu, GDM'li bireylerde adipokinin daha düşük seviyelerini açıklayabilir [12] (Şekil 2.4). Adiponektinin insülin duyarlılaştırıcı etkileri olduğundan, bu adipokinin düşük seviyeleri, insülin direncini daha da kötüleştirebilir. Ayrıca insülin, plazma adiponektin konsantrasyonlarını baskılayabilir ve GDM'de görülen hiperinsülinemi, plazma adiponektin seviyelerinde önemli bir düşüşe neden olabilir [54].



Şekil 2.4. GDM'de adiponektinin rolü [67].

Adiponektinin plasenta tarafından ne ölçüde ifade edildiği hala belirsizdir. Dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları, özellikle HMW izoformu, gebelik sırasında azalır ve en düşük seviyelerine, maternal insülin direncinin en yüksek olduğu üçüncü trimesterde ulaşır [48]. Çok sayıda kanıt, dolaşımdaki düşük adiponektin

konsantrasyonlarının GDM, preeklampsi (PE) ve makrozomik bebek doğurma riskinin artması gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğunu gösterirken, gebelik sırasında ve/veya doğum sonrası hipoadiponektinemi gelecekte obezite ve T2DM gelişimini öngörebilir [75–77]. Yapılan bazı çalışmalar gebelikte adiponektin konsantrasyonlarının azalmış olduğunu desteklese de, çelişkili sonuçlar olduğu da bildirilmiştir [48]. Adiponektinin yanında, leptin, TNF- α , resistin ve visfatin dahil olmak üzere birçok adipokin, maternal metabolizmanın ve gestasyonel insülin direncinin düzenlenmesinde rol oynar (Şekil 2.5). Fizyolojik gebelikle ilişkili insülin direnci GDM’ de daha da artar [78].

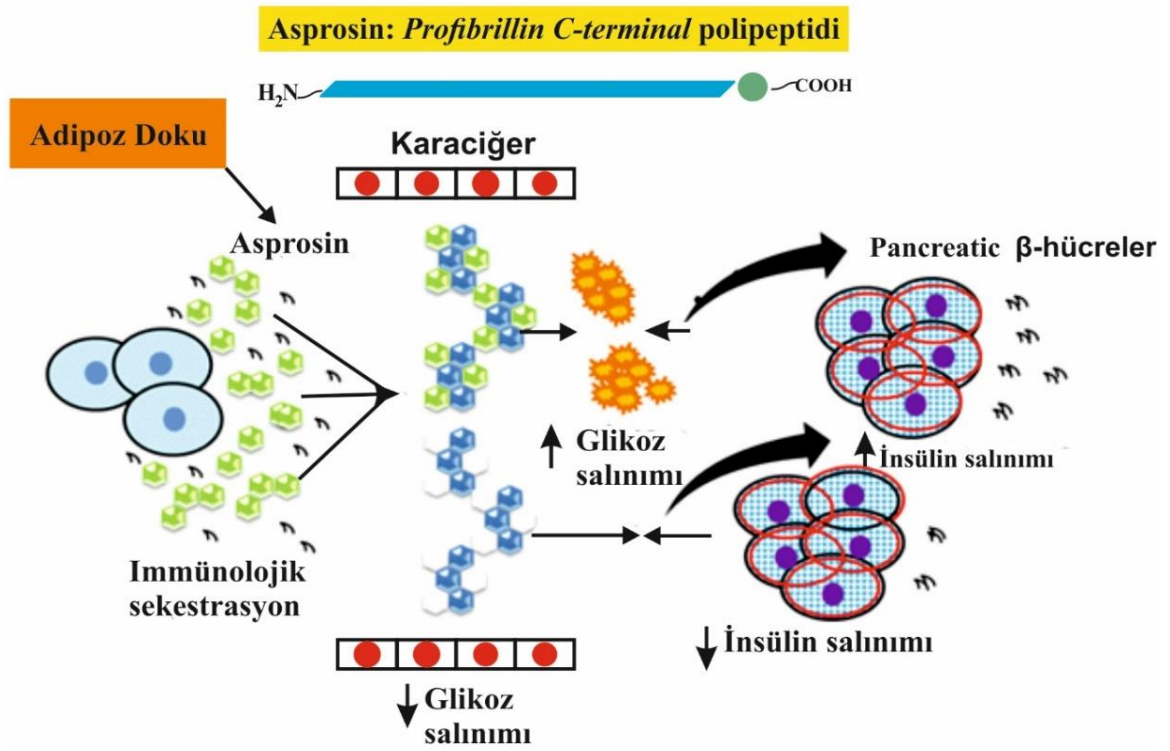


Şekil 2.5. Gebelikte adiponektin ve diğer hormon davranışları [78].

2.5. Asprosin Hormonu

Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salınan ve karaciğerden kan dolaşımına glikoz salınımını uyaran bir hormondur. Bu hormonun ana kaynağı beyaz adipoz dokudur. Asprosin, FBN1 geni (1) tarafından kodlanan profibrilinin C-terminalinin bir bölünme ürünüdür (Şekil 2.6) . Romere ve arkadaşları, 2016 yılında asprosini yeni bir adipokin olarak tanıtan ilk kişilerdi [79–81]. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanan asprosin, açlık ile düzenlenir, nanomolar seviyelerde dolaşır ve karaciğere alınır, burada G proteini-cAMP-PKA yolunu aktive ederek (karaciğeri glikoz salınımı için uyarır) kan dolaşımına hızlı glikoz salınımı sağlar [82]. Kandaki glikoz miktarı düştüğünde asprosin seviyeleri artarken, glikoz miktarları arttığında asprosin miktarı da azalmıştır [45]. İnsülin direncine sahip hayvanlarda ve insanlarda asprosin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir [82].

Hamilelikteki patolojik durumlar, biyolojik sistemlerin enerji metabolizmasının düzenlenmesi ile doğrudan ilişkilidir. Örneğin, GDM, PE, şiddetli preeklamps (SPE), intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR), makrozomik fetus (MF) ve glikoz homeostazını etkileyen leptin (iştah bastırıcı hormon), grelin (iştah açıcı), irisin (yağ yakıcı), insülin (karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerinde etkilidir) gibi faktörlerin seviyeleri arasında doğrudan bir ilişki olduğu bilinmektedir. GD, PE, SPE, IUGR ve MF gibi patolojik durumlar, hem anne hem de bebekle ilgili gebelikte sık görülen komplikasyonlardır [83].



Şekil 2.6. Asprosinin kontrollü hepatik glikoz salınımındaki rolünün insülinin salınımını etkilediğini gösterir şema [84].

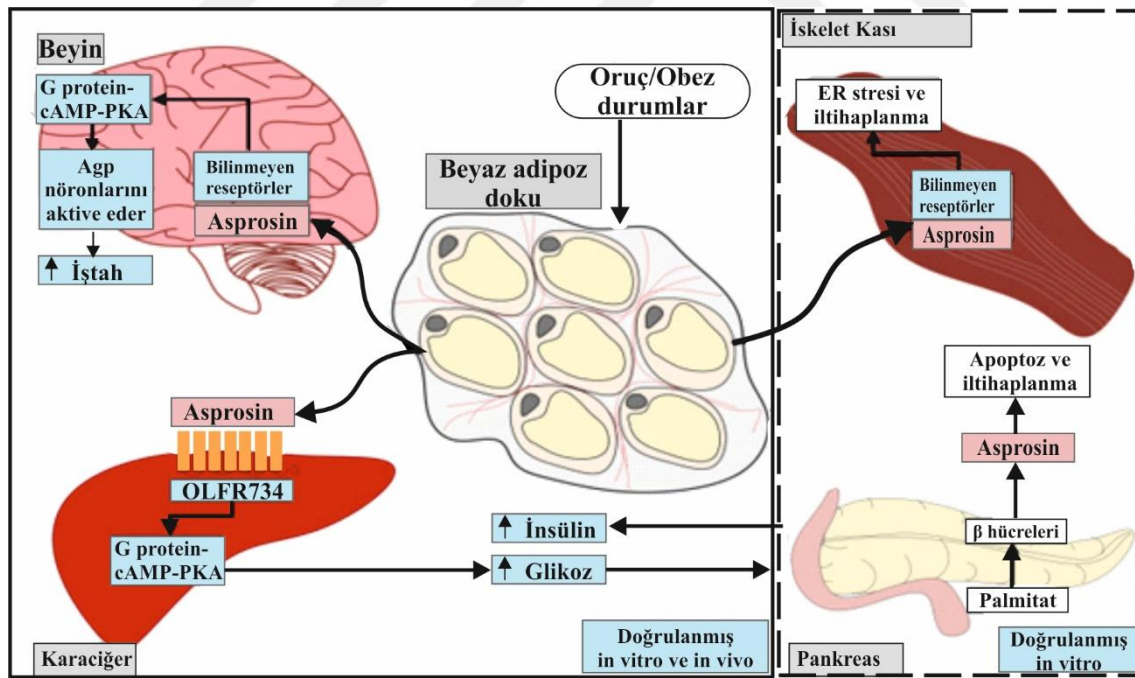
Asprosin işlevinin anlaşılmasındaki ilerlemelere rağmen, asprosin mekanizmasının henüz anlaşılamamış birçok yönü vardır. Örneğin, asprosinin salgılama mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Beyaz yağ ve diğer asprosin üreten dokuların, çevresel uyaranlara ve çeşitli beslenme durumlarına hücre düzeyinde asprosin salgılamak için nasıl tepki verdiği hala büyük ölçüde bir gizemdir [85].

Ayrıca, asprosinin beyindeki işlevinin karaciğerdeki işleviyle nasıl ilişkili olduğu da belirsizdir. Asprosinin, hipotalamusun beslenme devresi ile hepatik glikoz salınımı

arasında bir bağlantı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bunun meydana gelmesinin olası yolları, karaciğer düzeyinde sempatik veya parasempatik hareketin ve ayrıca glikoz homeostazı için önemli olduğu bilinen diğer organların modülasyonudur [82].

Karaciğerdeki asprosin reseptörü tanımlanmış olsa da, beyindeki reseptörünün ne olduğu ve bunun karaciğer reseptörü ile ilişkili olup olmadığı / nasıl bir ilişkisi olduğu hala belirsizdir. Asprosin aracılı enerji döngüsünün düzensizliğinin insanlarda çeşitli hastalık fenotipleri olarak ortaya çıktığı ve terapötik olarak yararlı olabilecekleri göz önüne alındığında, tüm asprosin reseptörlerinin belirlenmesi önemlidir [85].

Açlık sırasında veya obezite sırasında dolaşımdaki artan asprosin, hepatik glikoz üretimini teşvik eder ve pankreastan insülin salgılanmasını artırır [82]. Asprosin ayrıca beyindeki AgRP nöronlarını aktive eder ve iştahı artırır [86]. Asprosinin iki fonksiyonu, in vivo ve in vitro deneylerde test edilmiş ve doğrulanmıştır. Diğer in vitro çalışmalar, artan asprosin düzeylerinin pankreas β hücrelerinde apoptoza ve iltihaplanmaya [87] ve iskelet kası hücrelerinde iltihaplanma ve endoplazmik retikulum stresine yol açtığını göstermiştir (Şekil 2.7) (Tablo2.3) [88].



Şekil 2.7. Asprosinin metabolik organlardaki rolü [89].

Tablo 2.3. Farklı metabolik doku ve organlarda asprosinin temel rollerinin özeti [89].

Doku	Asprosinin Temel İşlevi
Adipoz Doku	Asprosin üretimi ve salınımının ana kaynağı
Karaciğer	Birincil hedef doku: hepatik glikoz üretimini teşvik eder.
Pankreas	Reseptör bağlanması (OLFR734) insülin sekresyonunu azaltır; pankreas hücrelerinin enflamatuvar yanıtını ve apoptozunu güçlendirir.
Beyin	İştahı ve yiyecek alımını artırmak
İskelet Kası	Endoplazmik retikulumun stresini ve iltihaplanmasını arttırır.

Asprosin glikojenik bir hormon olduğu için, tüm diyabet tiplerinin etiyopatolojisinde ve diyabete bağlı olarak gelişen retinopati ve nefropati sendromlarının altında yatan temel hormonlardan biri olabilir [82, 90, 91].

2.5.1. Gebelikte Asprosin

Gebelik sırasında adipokinler ve/veya reseptörleri plasentada eksprese edilir [92]. Leptin, adiponektin veya resistin gibi bazı adipokinler, gebelik ilerledikçe kan ve plasentada giderek daha fazla bulunur [93]. Göbek kanında da yüksek konsantrasyonlarda adipokin saptanmış olması fetal gelişim ve metabolizmada önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir [94]. Ek olarak, adipokinlerin plasenta trofoblast hücrelerinin proliferasyonunu ve invazivliğini arttırdığı ve plasental anjiyojenik süreçleri etkilediği düşünülmektedir [95]. Bu nedenle adipokinler plasenta gelişimine müdahale ederek gebelik sonuçlarını ve fetal büyümeyi etkileyebilir [96].

Asprosin düzeyleri normal gebelikte anlamlı olarak yükselmiştir, bu da asprosinin gebelik sırasında fizyolojik bir rol oynayabileceğini, çünkü gebelik sırasında sıklıkla ortaya çıkan iştah ve gıda alımının uyarılmasına katkıda bulunabileceğinden gebelik sırasında fizyolojik bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir [97].

Obez bireylerde asprosin kan düzeylerinin arttığı gösterilmiş olsa da, obez gebelerde ve fetüslerinde asprosinin yükselip yükselmediği henüz test edilmemiştir. Şimdiye kadar, klinik veriler dolaşımdaki konsantrasyonlar ve bunların gebelikte VKİ ve GDM ile korelasyonu açısından tutarsızdır [83, 98]. Bununla birlikte, son zamanlarda asprosinin insan plasentasında eksprese edildiği ve GDM ve fetal göbek kanı ile komplike olan gebelerin plazmasında yükseldiği gösterilmiştir [98].

2.5.2. T2DM’ de Asprosin

T2DM, dünyadaki tüm diyabetlerin %90’ ından fazlasını oluşturan en yaygın diyabet türüdür [59]. T2DM’ nin temel patolojik özellikleri, karaciğerden sürekli aşırı glikoz salınımının neden olduğu, artmış açlık ve yemek sonrası kan şekeri, insülin direnci ve hücre disfonksiyonudur [99].

T2DM, başlangıçta vücut hücrelerinin insüline tam olarak yanıt verememesinin sonucu olarak hiperglisemiye neden olur; bu durum insülin direnci olarak adlandırılır. İnsülin direncinin başlamasıyla birlikte hormon daha az etkilidir. Zamanla insülin üretiminde bir artışa neden olur ve buna bağlı olarak pankreas β hücrelerinin talebe ayak uyduramaması sonucunda da yetersiz insülin üretimi gelişebilir [59].

Dolaşımdaki asprosin, glukojenik bir etki gösterir, karaciğeri ve iştah düzenleyici arcuate nöronların uyardığı hipotalamusu hedef alır [80]. Yapılan klinik çalışmalar, dolaşımdaki asprosin düzeylerinin obezite ve T2DM ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmiştir [100–102].

Bazı yayınlanmış çalışmalar, farelerde ve insanlarda dolaşımdaki asprosin ve insülin direnci konsantrasyonları ile diyabet arasındaki bağlantılara odaklanmıştır. İnsan deneklerde ve insülin dirençli farelerde artmış plazma asprosin düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmiştir [82].

Asprosin hormonunun, T2DM gelişimi ile ilişkili bir risk faktörü olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir [103].

2.5.3. GDM’ de Asprosin

Hamilelik sırasında asprosinin rolü hakkında çok az şey bilinmektedir, ancak asprosinin maternal obezite ve GDM’ den kaynaklanan gebelik komplikasyonlarına katkısının olabileceği düşünülmektedir [80]. Toplamda, GDM’ li kadınların % 50’ sinde 5-10 yıl içinde T2DM gelişir [83].

Asprosin düzeyleri, GDM’ li gebe kadınların plazmasında (18-20. gebelik haftası ve doğumdan önce) ve GDM annelerinden yenidoğanlarda yükselmiştir [83, 98]. İnsülin direnci ile ilişkili faktör asprosinin plasentada eksprese edildiği ve tanıdan önce ve sonra GDM ile komplike olan gebe kadınlarda yükseldiği ve GDM’ nin potansiyel bir belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir. Plasentada asprosinin düzenlenmesi üzerine daha fazla araştırma, plasentaya bağlı insülin direnç mekanizmasının anlaşılmasını geliştirebilir [98].

İnsülin direnci, GDM' nin altında yatan başlıca mekanizmadır [104]. Plasentanın büyümesi ile insülin direnci ikinci trimesterin başlarında gelişir ve gebelik yaşı ile artar [9]. İnsülin direncinin maternal metabolizma ve fetal büyüme üzerindeki etkisi GDM tanısından önce başlar [105, 106]. Bu nedenle, insülin direnci ile ilgili biyobelirteçlerin tespiti GDM' yi tahmin etmek için potansiyel bir yol sağlayabilir [107]. Asprosin, insülin direnci ile ilişkilidir ve açlık durumunda, asprosin plazmaya salgılanır ve öglisemiye sürdürmek için hepatik glikoz üretimini teşvik eder. Glikoz salımındaki bu artış, daha sonra pankreasta insülin salgılanmasına neden olur [98].

Rezk ve ark. tarafından ratlar üzerinde yapılan çalışmada hamile grup GD sıçanların, daha yüksek asprosin seviyelerine sahip oldukları bulunmuş ve asprosinin hamilelik sırasında DM' yi öngören potansiyel bir faktör olabileceğini bildirmişlerdir [97].

Sonuç olarak, annelerin ve çocukların çeşitli vücut sıvılarındaki asprosin düzeylerinin ve asprosin korelasyonlarının daha ileri düzeyde araştırılması, asprosinin gebelik ve çocukluk çağındaki etkisi ve önemi hakkında daha fazla bilgi edinmek için gereklidir [81].

3. MATERİYAL ve METOD

Çalışmaya Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde GDM tanısı almış (75g glikozla OGTT ile tanı almış) 44 gebe ile 44 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 88 birey dahil edildi. Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Yerel Etik Kurulu'ndan 2019/7-11 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır (EK-1).

ELİSA yöntemi

Serum adiponektin ve asprosin seviyelerinin belirlenmesi amacıyla hastaların serum örnekleri (1100Xg hızda 10 dakika santrifüj) toplandı ve çalışma yapılana kadar -80 °C de muhafaza edildi. Serum asprosin ve adiponektin konsantrasyonlarının ölçümü insana özgü kitler (Sunred marka Asprosin Human Kit, Katalog No: 201-12-7691- Bioassay Technology Lab. Marka Adiponektin Human Kit, Katalog No: E1550Hu) kullanılarak ELISA yöntemi ile yapıldı.

Örneklerdeki hormon yoğunlukları ölçülen optik dansite (OD) değerleri ile Curve Expert V1.4 programı aracılığı ile lojistik regresyon modeline göre standartlar baz alınarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Hasta ve sağlıklı gruptan alınan kan serumlarından adiponektin ve asprosin düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar yaş, gebelik haftası, gravide, parite, abort ve VKİ kriterleri bakımından karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler GraphPad V.8 programında yapıldı. Anlamlılık seviyesi en az $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Adiponektin ve asprosin serum düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmamızda 75 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı almış 27 ve 39. gebelik haftaları arasında taranan 44 GDM' li birey (21-47 yaş) ve 44 sağlıklı gebe birey (20-40 yaş) seçilmiştir (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2). Vaka-kontrol çalışmamızda serum adiponektin ve asprosin konsantrasyonları ölçülmüş ve gruplar arasındaki konsantrasyonları karşılaştırılmıştır (Tablo 4.3). Serum adiponektin konsantrasyonları GDM' li bireylerde sağlıklı gebe bireylere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur ($6,917 \pm 3,515$ mg/L ve $9,135 \pm 4,258$ mg/L $p=0.0095$). Serum asprosin düzeyleri GDM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu ($67,21 \pm 57,83$ ng/ml ve $47,08 \pm 50,57$ ng/ml $p=0.0933$) (Şekil 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışma grup verileri.

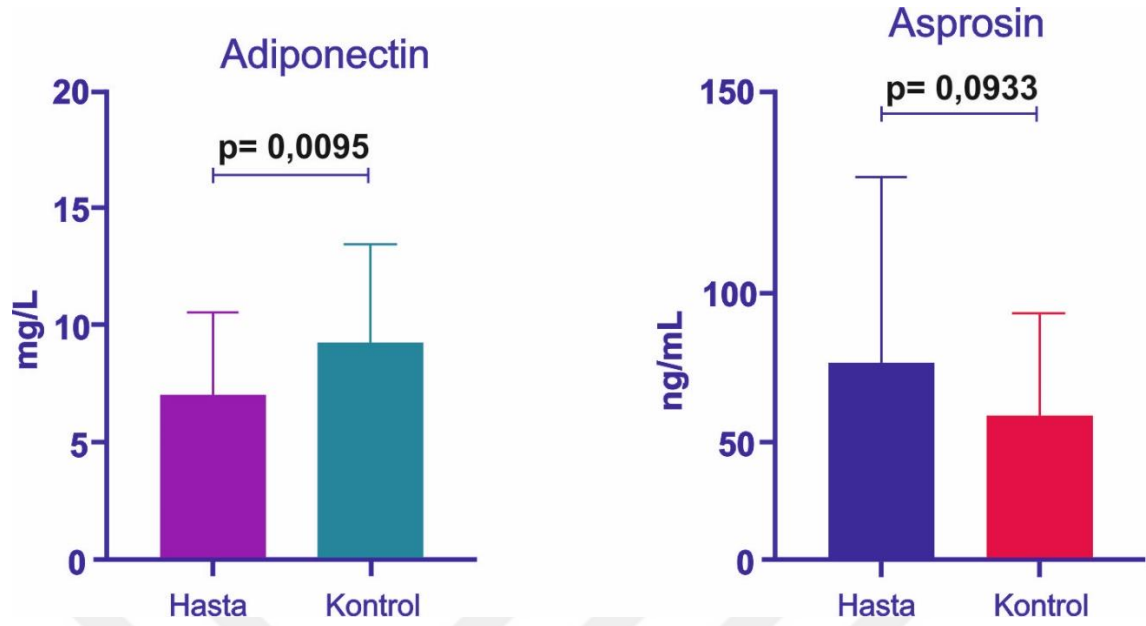
Tanım	Yaş Aralığı (Yıl)	Gebelik Haftası (Hafta)	Boy (cm)	Kilo (kg)	Gravida	Parite	Abort	VKİ (kg/m ²)
GDM 44 Gebe	21-47	27-39	155-171	58-129	1-11	0-6	0-7	50,39 – 22,65
Sağlıklı 44 Gebe	20-40	27-39	150-175	45-88	1-7	0-5	0-3	35,55-18,25

Yaş aralığı yıl, **Gebelik haftası** hafta, **Boy** santimetre, **Kilo** kilogram, **Gravida:** Gebelik Sayısı, **Parite:** Doğum Sayısı, **Abort:** Ölü Doğan Sayısı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi

Tablo 4.2. Demografik veriler.

Demografik özellik	Hasta (n=44)	Kontrol (n=44)	p* değeri
Yaş (ort. $\pm$ SS)	$34,5 \pm 7,1$	$27,8 \pm 5,2$	$< 0,0001$
Boy (ort. $\pm$ SS)	$160,57 \pm 3,91$	$160,34 \pm 5,34$	0,813141
Kilo (ort. $\pm$ SS)	$86,5 \pm 14,55$	$67,81 \pm 11,99$	$<0,0001$
VKİ (ort. $\pm$ SS)	$33,545 \pm 5,47$	$26,412 \pm 4,74$	0,0365
Gebelik haftası (ort. $\pm$ SS)	$35,06 \pm 3,03$	$35,22 \pm 3,29$	0,81477
Gravida [medyan (min-max)]	3 (1-11)	3 (1-7)	0,0497
Parite [medyan (min-max)]	2 (0-6)	1 (0-5)	0,0648
Abort [medyan (min-max)]	0 (0-7)	0 (0-3)	0,2744

Ort.: Ortalama; **SS:** Standart Sapma



Şekil 4.1. GDM' li ve sağlıklı gebelerde serum adiponektin ve asprosin konsantrasyonları.

Tablo 4.3. GDM' li denekler ile sağlıklı denekler serum adiponektin ve asprosin hormon konsantrasyonları.

Serum	GDM (ort. ± SS)	SAĞLIKLI (ort. ± SS)	p* değeri
Adiponektin OD	1,582 ± 0,43	1,85 ± 0,49	0,0095
Adiponektin (mg/L)	6,917 ± 3,515	9,135 ± 4,258	
Asprosin OD	1,11 ± 0,88	0,76 ± 0,75	0,0933
Asprosin (ng/ml)	67,21 ± 57,83	47,08 ± 50,57	

*p değeri p<0.05 t testi ile anlamlı olarak kabul edildi. **Ort.:** Ortalama; **SS:** Standart Sapma. **OD:** Optik Dansite

5. TARTIŞMA

GDM gebelik sırasında başlayan veya ilk olarak gebelikte fark edilen herhangi bir derecedeki glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebelik, insülin direncinde fizyolojik geçici bir artışın olduğu benzersiz bir durumdur. Gebelik kaynaklı insülin direnciden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır [108]. GDM' li kadınların ve onların çocuklarının, gelecekte T2DM geliştirme riski daha yüksektir. GDM' nin küresel insidansını tahmin etmek, tek tip tanı kriterlerinin olmaması nedeniyle zordur. Maternal hipergliseminin tedavisinin klinik önemi, HAPO çalışmasında açıkça görülmüştür. HAPO çalışması, maternal glikoz seviyeleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında sürekli bir ilişki olduğunu göstermiş ve 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni bir tanı kriterleri dizisi için temel oluşturmuştur. Bu kriterlere göre, 75 g OGTT sonrasında en az bir anormal değer varsa GDM tanısı konulur [109]. Uluslararası tanı kriterleri ile tedavi hedefleri arasındaki uyumsuzluk ve ekonomik verilerin yetersizliği GDM teşhis kriterlerinde bir düzeltme yapılması gerekliliğinin olduğunu bildirilmiştir [110]. Ancak yapılan literatür taramalarında GDM tanı kriterleri hala tartışılmaktadır. GDM sırasında hasta popülasyonunun adipoz dokudan salınan ve içerisinde adiponektinin bulunduğu bazı hormon seviyelerinin düşük olması ve asprosin hormon seviyelerinin anlamlı olmasa da yüksek bulunmuş olması, bu hormonların GDM tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabilecekleri yönünde çalışmalar yapılması gerekliliğini doğurmuştur.

Catalano ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada üçüncü trimesterde adiponektin konsantrasyonları, pregravid duruma göre daha düşük bulunmuştur. ($9,9 \mu\text{g/ml} \pm 1,4$ e karşı $13,5 \mu\text{g/ml} \pm 1,8$). Adiponektinde gebelik aracılı değişiklikler, bazal insülin seviyeleri ve insülin duyarlılığı ile güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur ($p < 0,0001$) [111].

Göymen ve ark. tarafından 149 hastada uyguladıkları iki basamaklı OGTT' de 31 (%20,8), 125 hastada uyguladıkları tek basamaklı OGTT' de 27 (%21,6) GDM vakası

tespit etmişlerdir ($p > 0,05$). GDM' li hastaların maternal serum adiponektin düzeyleri ile 24-28 gebelik haftası arasındaki sağlıklı hastalar arasında istatistiksel anlamlılık saptandığı, GDM' li hastalarda ortalama maternal adiponektin düzeylerinin $12,1 \pm 5,6$ $\mu\text{g/ml}$ iken, sağlıklı hastalarda ortalama maternal adiponektin düzeylerinin de $17,1 \pm 6,6$ $\mu\text{g/ml}$ olarak ($p:0,0001$) bulmuşlardır [112].

Lacroix ve ark.' nın 445 katılımcıyı dahil ettikleri çalışmalarında 38 kadın katılımcıda GDM tespit etmişlerdir. GDM' li kadınların hamileliklerinin 1. trimester adiponektin seviyelerinin daha düşük olduğunu (NGT olan kadınlarda $9,67 \pm 3,84$ e karşı $11,92 \pm 4,59$ $\mu\text{g} / \text{ml}$) bildirmişlerdir. Birinci trimesterde daha düşük adiponektin seviyelerine sahip gebe kadınların daha yüksek insülin direnci ve yağlanma veya glisemik ölçümlerden bağımsız olarak GDM geliştirme risklerinin de daha olası olabileceğini bildirmişlerdir [113].

Ramirez ve ark. GDM' si olan obez ve GDM' si olmayan obez kadınlara yönelik yapılan bir çalışmada, GDM' li obez kadınların, GDM' siz obez kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek açlık glikozu, trigliseritler, çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve daha düşük adiponektin ve IGFBP-1' e sahip olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada insülin direncini adiponektin seviyesi ile negatif olarak ilişkilendirmişlerdir. Düşük adiponektin seviyesinin, insülin direncine neden olduğunu ve azalmış IGFBP-1' in artmış IGF-1 biyoyararlanımına işaret ettiği için, bu değişikliklerin mekanik olarak obez hispanik kadınlarda GDM gelişimi ile bağlantılı olabileceğini önermişlerdir [114].

Saini ve ark. tarafından 90 gebe kadından (30 GDM hastası ve GDM' siz 60 kontrol deneği) alınan kan örneklerinden yapılan çalışmada açlık kan şekeri, leptin ve adiponektin analizleri yapılmıştır. Leptin konsantrasyonları, GDM' li kadınlarda ($42,96 \pm 19,47$ ng / ml), NGT olanlara ($16,53 \pm 7,58$ ng / ml) göre daha yüksek bulunmuştur. Adiponektin konsantrasyonları GDM' li kadınlarda ($5,43 \pm 2,28$ $\mu\text{g} / \text{ml}$), normal gebeliğe ($13,03 \pm 5,53$ $\mu\text{g} / \text{ml}$) kıyasla daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak leptin ve adiponektindeki değişiklikleri istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmuş ve ($p = 0,000$) bu faktörlerin GDM gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir [115].

Bhograj ve ark. tarafından yapılan çalışmada, GDM' li kadınlarda serum adiponektin düzeylerinin, yaş ve VKİ ile eşleşen öglisemik gebelerle karşılaştırıldığında azaldığı gösterilmiştir. Verileri, GDM' deki düşük adiponektin düzeylerinin hastalığın doğal seyrinde erken bir olay olabileceğini ve GDM için antenatal taramada önemli bir tek adımlı analiz olabileceğini düşündürmektedir [108].

Mohammadi ve Paknahad tarafından yapılan ve adiponektin düzeylerinin GDM ve glikoz intoleransı ile ilişkisini inceleyen çalışma da, OGTT sonucuna göre 24 ve 28. gebelik haftaları arasında taranan 25 GDM' li kadın ve 35 sağlıklı gebe (18-46 yaş) seçilmiştir. Serum adiponektin konsantrasyonları GDM' li deneklerde sağlıklı gebe deneklere göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuş ve bunun GDM riskini tahmin etmeye yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir [16].

Fazeli ve ark. tarafından yapılan 20 makale analizinde hamileliğin erken dönemlerinde adiponektin seviyeleri yükselmiş ve gebelikte artan insülin direnci ile bu seviyelerin anne dolaşımında ve yağ dokusunda kademeli olarak azaldığı bildirilmiştir. Azalan adiponektin konsantrasyonlarının obezite ve GDM' de gözlenmiş ve bu hormonun seviyelerinin insülin direncini şiddetlendirebileceği bildirilmiştir [116].

Bozkurt ve ark. leptin ve adiponektinin gebeliğin erken döneminde insülin duyarlılığı ile ilişkilerini incelemeye ve adiponektini GDM durumuna göre tanımlamaya çalışmışlardır. Adiponektin takiplerini doğumdan 8-12 hafta sonrasına kadar dört periyotta daha yapmışlardır. Erken GDM' li olanların (<21. hafta) daha ayırt edici seviyeler gösterdiği (adiponektin: $8,5 \pm 3,8$ e karşı $10,4 \pm 4,4$ $\mu\text{g} / \text{ml}$, ; leptin $93,4 \pm 38,5$ e karşılık $78,0 \pm 39,2$ $\mu\text{g} / \text{ml}$.) bildirilmiştir. Her iki adipokinin, insülin duyarlılığı ve hücre işlevi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır. GDM' li kadınlarda adiponektin sürekli olarak düşük kalırken, kontrollerdeki adipokinler başlangıçta artan konsantrasyonlar ile 3. trimestere kadar azalma eğilimi göstermiştir. Doğumdan sonraki düşük adiponektin seviyeleri ise glikoz düzensizliği ile ilişkilendirilmiştir. Adiponektin ve leptinin erken gebelikte meydana gelen bozulmuş glikoz metabolizması ile ilişkilendirilmesi, GDM' nin gelişiminde adipoz dokunun endokrin tutulumu için gösterge olabileceğini ve bu nedenle risk altındaki kadınlarda daha sonraki bozulmalar için GDM öngörülebileceğini bildirmişlerdir [40].

Ott ve ark. GDM' li kadınlarda, VKİ için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile hipoadiponektinin mevcut olduğunu bildirmiştir. Maternal plazma adiponektin, glikoz ve insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi ters ilişki göstermiştir (her ikisi de $P < 0,01$). GDM' de adiponektin mRNA ekspresyonunun azalmasına paralel olarak, maternal yağ dokusunda (~% 2) ve kan hücrelerinde (~% 1) ($P < 0,05$) lokusa özgü DNA metilasyonunda anlamlı küçük değişiklikler gözlenmiştir. Yenidoğan adiponektin düzeylerinin gruplar arasında benzerlik gösterdiğini belirtmişlerdir [77].

Mevcut çalışmamızda gebelik yaşı, VKİ bakımından fark bulunmayan GDM' li gebeler ve GDM olmayan gebelerin adiponektin seviyeleri karşılaştırıldığında literatürü destekler nitelikte GDM' li hastaların adiponektin seviyeleri düşük bulunmuş ($p=0,0095$) ve gebeliğin 3. trimesterinde düşük adiponektin hormon seviyesinin GDM tanısı koyma yönünde uygun bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir.

Yeni keşfedilen bir hormon olan asprosin hormonu üzerine yapılan çalışmaların daha çok diyabet tipleri, obezite, polikistik over sendromu ve CVD gibi metabolik hastalıklar ile ilgili çalışmalar olduğu görülmüştür. Asprosin hormonun karbonhidrat ve lipit metabolizması üzerindeki olası etkilerinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur [99]. Literatür taramalarında adiponektin hormonu ve asprosin hormonunun aynı hastalıklar (GDM hariç) üzerinde etkilerinin olabileceği/olduğu yönünde ayrı ayrı birçok çalışma yapıldığı görülmüştür. Adiponektin hormonunun GDM' li hastalarda serum seviyeleri bakılmış ve GDM tanısı için bir biyobelirteç olabileceği yönünde bildirimler yapılmıştır. Fakat asprosin hormonunun GDM' li hastalardaki serum seviyelerinin bakıldığı çalışmaların yetersiz olduğu görülmüştür. Yaptığımız bu çalışmada GDM' li hastalarda asprosinin serum seviyeleri bakılmış ve GDM tanısı için yeni bir biyobelirteç olup olamayacağı tartışılmıştır.

Romere ve ark. farelere deri altından enjekte edilen tek bir rekombinant asprosin dozunun hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığını bulmuşlardır. Asprosinin asprosine özgü antikorlar tarafından nötralizasyonu, iyileştirilmiş insülin direnci ile sonuçlanmış ve plazma glikozu, insülin seviyelerinin yanı sıra vücut ağırlığının düşmesine de neden olmuştur. Bu sonucun asprosinin glikojenik bir hormon olduğunu ve konsantrasyonunun azalmasının T2DM ve metabolik sendromlarda terapötik etki edebileceğini öne sürmüşlerdir [82].

T2DM' li yetişkin 84 ve 86 sağlıklı yetişkin kontrol grubunun eklendiği bir çalışmada serum asprosin düzeylerine bakılmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, T2DM' li yetişkin hastalarda serum asprosin konsantrasyonları önemli ölçüde yüksek bulunmuş ve ($P < 0,001$) asprosinin T2DM patogeneziyle ilişkili bir risk faktörü olarak hizmet edebileceğini ancak T2DM' yi tahmin etmek için ideal bir biyobelirteç olmadığını bildirmişlerdir [45].

143 katılımcının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada, katılımcılar üç gruba (Bozulmuş glikoz regülasyonu (IGR) (n=40), yeni teşhis edilen T2DM (nT2DM) (n=51) ve normal glikoz regülasyonu (NGR) (n=52)) ayrılmıştır. Bu çalışmada plazma asprosin

düzeyleri özellikle IGR deneklerinde olmak üzere, NGR grubundakilere kıyasla IGR ve nT2DM ($73,25 \pm 91,69$ ng / ml, $P < 0,001$) gruplarında daha yüksek plazma asprosin bulunduğunu ve dolaşımdaki asprosinin DM' de erken tanı için belirleyici, prediyabet ve T2DM için de potansiyel bir tedavi edici ajan olabileceğini bildirmişlerdir [103].

30 GD, 30 PE, 30 SPE, 30 intrauterin gelişme geriliği, 29 makrozomik fetüs ve 30 sağlıklı gebe kadının dahil edildiği bir çalışmada, hem annelerden hem de yenidoğanlardan arter ve venöz kan örnekleri alınarak, asprosin düzeyleri ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre GD, PE, SPE ve makrozemik fetüs bulunan gebelerde asprosin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olurken, intrauterin gelişme geriliği olanlarda anlamlı bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir [83].

İnsülin direnci ile ilişkili yeni bir faktör olan asprosinin, GDM olan ve olmayan hamile kadınların plazma ve plasentasında ki ekspresyonunu araştırmak için yapılan bir çalışmada GDM' li 40 gebe kadın ve NGT olan 40 kontrol vakasının dahil edildiği bir çalışmada asprosin düzeylerinin gebelik döneminde değiştiği gösterilmiş, gebelikte artan asprosinin GDM tanısından önce bir durum olan insülin direncini indükleyerek GDM gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini bildirilmiştir. Artan asprosin miktarı GDM teşhisi konulmadan önce tespit edildiğinden, asprosinin GDM' nin bir belirleyicisi olarak hareket edebileceği bildirilmiştir [98].

40 dişi sıçanın 4 gruba ayrılarak (gebe olmayan, normal hamile, tedavi edilmemiş GD ve insülin ile tedavi edilen GD grupları) asprosin seviyelerinin ölçüldüğü bir çalışmada, asprosin düzeyleri gebe, GD ve insülin ile tedavi edilen GD gruplarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,001$, $p = 0,0001$ ve $p = 0,0001$). GD grubunda asprosin düzeyleri gebeliğin erken ve geç dönemlerinde gebe gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0,0001$). İnsülin ile tedavi edilen grupta da GD grubuna kıyasla asprosin seviyelerini azaldığı ($p \leq 0,0001$) bulunmuştur. Sonuç olarak asprosin düzeyleri, hamilelik sırasında normal gebelikte anlamlı olarak yükselmiştir, bu da asprosinin, gebelikte sıklıkla meydana gelen iştah ve besin alımının uyarılmasına katkıda bulunabileceğinden gebelikte fizyolojik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. GD sıçanların gebe gruba göre önemli ölçüde daha yüksek asprosin içerdiği bulunmuştur. Asprosinin, hamilelik sırasında DM' yi öngören potansiyel bir faktör olabileceği bildirilmiştir [97].

Hoffman ve ark. tarafından yapılan çalışmada, maternal ve fetal plazma asprosin düzeyleri karşılaştırılmış ve asprosin plazma konsantrasyonlarının maternal olarak 2,93 ile

21,64 ng/ml (ortalama = $8,11 \pm 3,80$ ng/ml) arasında, fetal umbilikal plazma asprosin konsantrasyonunun ise 1,91-20,13 ng/ml (ortalama = $9,60 \pm 3,87$ ng/ml) arasında olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlarla ikisi arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Maternal ve fetal plazma asprosin düzeylerinin GDM nedeniyle her ikisinin de normal kilolu ve obez kadınlarda arttığını, asprosinin potansiyel olarak bir biyobelirteç olarak işlev görebileceğini ve maternal obezite ile ilişkili gebelik komplikasyonlarının klinik tezahürüne katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir [80].

Çalışmamız da literatürü destekler nitelikte GDM' li hastaların asprosin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlılık dersecesinden çok az düzeyde düşük bulunmasına rağmen yüksek bulunmuştur.

Bu tez çalışmasında adipoz dokudan salgılanan ve diyabet tipleri ile ilişkileri olduğu yapılan çalışmalarla bildirilen adiponektin ve asprosin hormonlarının GDM' li hastalarda serum düzeyleri karşılaştırılarak taranan literatürlerdeki verileri destekleyip desteklemediklerinin yanında GDM' nin erken tanısında adiponektin ve asprosin düzeylerindeki değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda antidiyabetojenik etkili olarak değerlendirilen adiponektin ve diyabetojenik etkili asprosin seviyelerinin belirlenmiş ve hastaların klinik özellikleri ile karşılaştırılarak GDM patogenezindeki rolleri irdelenmiştir. Literatürde GDM'li hastalarda adiponektin düzeylerinin düşük, asprosin düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur [45, 82, 83, 97, 112–115]. Ancak iki hormon düzeylerinin birlikte değerlendirildiği çalışma mevcut değildir. Sonuç olarak adiponektin düzeylerindeki düşüş ile birlikte asprosin düzeylerindeki artışın gestasyonel diyabetes mellitus gelişmesinde risk faktörleri olabileceği ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde asprosin hormon seviyelerinin adiponektin hormon seviyeleri ile birlikte izlenmesinin GDM tanısı koyma yönünde yeni destekleyici belirteçler olabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kırk dört GDM hastası ve 44 GDM olmayan gebede yapılan bu çalışmadan elde edilen bulgular GDM hastalarında hipoglisemik etkileri olan adiponektin düzeylerindeki düşüş ile hiperglisemik etkileri olan asprosin düzeylerindeki artışların bu iki hormonun glikoz metabolizması ile ilişkili fonksiyonları ele alındığında mevcut çalışmada mekanizmaları araştırılmamakla birlikte GDM gelişiminde risk faktörü olabileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., ve Zhang, W. (2014). "Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention". *International Journal of Medical Sciences*, 11(11), 1185–1200.
2. World Health Organization (WHO), "Diabetes", 16.09.2022, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (25.11.2022).
3. Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L., ve Ratner, R. E. (2017). "Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis". *Diabetes*, 66(2), 241–255.
4. Ugur, K., Yardim, M., Aydin, S. (2018). "Is Asprosin, A Real Actor of Diabetes Etiopathology? ". *Journal of Clinical and Molecular Endocrinology*, 3, 1.
5. Solis-Herrera, C., Triplitt, C., Reasner, C., DeFronzo, R. A., ve Cersosimo, E, "Classification of Diabetes Mellitus", 24.02.2018, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905343>, (12.10.2022).
6. Sapra, A., ve Bhandari, P., "Diabetes Mellitus", 26.06.2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>, (18.11.2022).
7. McIntyre, H. D., Catalano, P., Zhang, C., Desoye, G., Mathiesen, E. R., ve Damm, P. (2019). "Gestational diabetes mellitus". *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 1–19.
8. Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., ve Del Prato, S. (2003). "Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes". *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 19(4), 259–270.
9. Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Roman, N. M., Amini, S. B., ve Sims, E. A. H. (1991). "Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 165(6 PART 1), 1667–1672.
10. Phelps, R. L., Metzger, B. E., ve Freinkel, N. (1981). "Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(7), 730–736.
11. Haneda, M., Noda, M., Origasa, H., Noto, H., Yabe, D., Fujita, Y., Araki, E. (2018). "Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016". *Journal of diabetes investigation*, 9(3), 657.

12. Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., ve Friedman, J. E. (2007). "Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes". *Diabetes care*, 30 (2), 112-9.
13. American Diabetes Association, A. D. (2018). "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018". *Diabetes care*, 41(1), 13–27.
14. Quintanilla Rodriguez, B. S., and Mahdy, H, "Gestational Diabetes", 23.12.2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>, (11.11.2022).
15. Bernea, E. G., Uyy, E., Mihai, D.-A., Ceausu, I., Ionescu-Tirgoviste, C., Suica, V.-I., Antohe, F. (2022). "New born macrosomia in gestational diabetes mellitus". *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24(6), 710.
16. Mohammadi, T., ve Paknahad, Z. (2017). "Adiponectin Concentration in Gestational Diabetic Women: a Case-Control Study". *Clinical Nutrition Research*, 6(4), 267.
17. Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., ve Vickers, M. H. (2018). "The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3342.
18. Weir, G. C., Laybutt, D. R., Kaneto, H., Bonner-Weir, S., ve Sharma, A. (2001). "Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes". *Diabetes*, 50(1), 154.
19. Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., de Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., Zoupas, C. (2007). "Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus". *Diabetes Care*, 30 (2), 251-260.
20. Golbidi, S., ve Laher, I. (2013). "Potential Mechanisms of Exercise in Gestational Diabetes". *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, 285948.
21. Alfadhli, E. M. (2015). "Gestational diabetes mellitus". *Saudi Medical Journal*, 36(4), 399–406.
22. Nigatu, B., Workneh, T., Mekuria, T., Yifter, H., Mamuye, Y., ve Gize, A. (2022). "Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus among pregnant women attending antenatal care clinic of St. Paul's Hospital Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia". *Clinical Diabetes and Endocrinology*, 8(1), 2.
23. Wang, H., Li, N., Chivese, T., Werfalli, M., Sun, H., Yuen, L., Yang, X. (2022). "IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria". *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109050.
24. Virally, M., ve Laloi-Michelin, M. (2010). "Methods for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus between 24 and 28 weeks of pregnancy". *Diabetes & Metabolism*, 36(6), 549–565.
25. Chiefari, E., Arcidiacono, B., Foti, D., ve Brunetti, A. (2017). "Gestational diabetes mellitus: an updated overview". *Journal of endocrinological investigation*, 40(9), 899–909.
26. Group, T. H. S. C. R. (2008). "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes". *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991–2002.

27. Egan, A. M., Vellinga, A., Harreiter, J., Simmons, D., Desoye, G., Corcoy, R., Dunne, F. P. (2017). "Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe". *Diabetologia*, 60(10), 1913–1921.
28. Capula, C., Chiefari, E., Vero, A., Iiritano, S., Arcidiacono, B., Puccio, L., Vero, R. (2013). "Predictors of postpartum glucose tolerance testing in italian women with gestational diabetes mellitus". *ISRN endocrinology*, 2013, 182505.
29. Yücel, Ç., Onur, A., Ertuğrul, S., Ercan, M., Kızılgün, M., Turhan, T. (2019). "Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısında Tarama Testlerinin Uygulanma Oranı". *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 13(6), 1–3.
30. Surapaneni, T., Nikhat, I., Nirmalan, P. K. (2013). "Diagnostic effectiveness of 75 g oral glucose tolerance test for gestational diabetes in india based on the international association of the diabetes and pregnancy study groups guidelines". *Obstetric Medicine*, 6(3), 125–128.
31. Yaprak, M., Gümüştakım, R. Ş., Tok, A., Doğaner, A. (2019). "Determination of Oral Glucose Tolerance Test Awareness in Pregnancy". *Ankara Medical Journal*, 19, 635–47.
32. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. (2021). *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları A.Ş.
33. Sharma, A. K., Singh, S., Singh, H., Mahajan, D., Kolli, P., Mandadapu, G., Jena, M. K. (2022). "Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus". *Cells*, 11(17), 2672.
34. Sweeting, A. N., Wong, J., Appelblom, H., Ross, G. P., Kouru, H., Williams, P. F., Hyett, J. A. (2018). "A first trimester prediction model for gestational diabetes utilizing aneuploidy and pre-eclampsia screening markers". *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(16), 2122–2130.
35. Alwan, N., Tuffnell, D. J., ve West, J. (2009). "Treatments for gestational diabetes". *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(3), CD003395.
36. Butalia, S., Gutierrez, L., Lodha, A., Aitken, E., Zakariasen, A., ve Donovan, L. (2017). "Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis". *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 34(1), 27–36.
37. Oskovi-Kaplan, Z. A., ve Ozgu-Erdinc, A. S. (2021). "Management of Gestational Diabetes Mellitus". *Advances in experimental medicine and biology*, 1307, 257–272.
38. ACOG Practice Bulletin No. 190. "Gestational Diabetes Mellitus". (2018). *Obstetrics and Gynecology*, 131(2), 406–408.
39. Halse, R. E., Wallman, K. E., Newnham, J. P., ve Guelfi, K. J. (2014). "Home-based exercise training improves capillary glucose profile in women with gestational diabetes". *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 46(9), 1702–1709.
40. Bozkurt, L., Göbl, C. S., Baumgartner-Parzer, S., Luger, A., Pacini, G., ve Kautzky-Willer, A. (2018). "Adiponectin and Leptin at Early Pregnancy: Association to Actual

Glucose Disposal and Risk for GDM—A Prospective Cohort Study”. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1–8.

41. Kwon, H., ve Pessin, J. E. (2013). Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 4, 71.
42. Atarod, Z., Ebrahempour, M., Jafarpour, H., Moraghebi, M., ve Sharafkhani, E. (2020). “Association between serum adiponectin levels with gestational diabetes mellitus and postpartum metabolic syndrome: A case control study”. *Endocrine Regulations*, 54(2), 119–125.
43. Sandu, C., Bica, C., Salmen, T., Stoica, R., Bohiltea, R., Gherghiceanu, F., Stoian, A. P. (2021). “Gestational diabetes - modern management and therapeutic approach (Review)”. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(1), 81.
44. Goodarzi, G., Setayesh, L., Fadaei, R., Khamseh, M. E., Aliakbari, F., Hosseini, J., ve Moradi, N. (2021). “Circulating levels of asprosin and its association with insulin resistance and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy”. *Molecular Biology Reports*, 48(7), 5443–5450.
45. Zhang, L., Chen, C., Zhou, N., Fu, Y., ve Cheng, X. (2017). “Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride”. *Clinica Chimica Acta*, 489, 183–188.
46. Parvanehvar, S., Tehranian, N., Kazemnejad, A., Mozdarani, H., ve Hedayati, M. (2022). “Maternal serum adiponectin and leptin levels and their gene expression, postpartum body mass index, and breastfeeding duration based on mode of delivery: A prospective study”. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 48(7), 1768–1774.
47. Pala, H. G., Ozalp, Y., Yener, A. S., Gerçeklioglu, G., Uysal, S., ve Onvural, A. (2015). “Adiponectin levels in gestational diabetes mellitus and in pregnant women without glucose intolerance”. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 24(1), 85–92.
48. Pheiffer, C., Dias, S., Jack, B., Malaza, N., ve Adam, S. (2021). “Adiponectin as a Potential Biomarker for Pregnancy Disorders”. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1326.
49. Choi, H. M., Doss, H. M., ve Kim, K. S. (2020). “Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases”. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1219.
50. Achari, A. E., ve Jain, S. K. (2017). “Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction”. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6).
51. Wang, Z. V., ve Scherer, P. E. (2016). “Adiponectin, the past two decades”. *Journal of Molecular Cell Biology*, 8(2), 93–100.
52. Yanai, H., ve Yoshida, H. (2019). “Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives”. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1190.
53. Diep Nguyen, T. (2020). Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *International Journal of Preventive Medicine*, 11, 136.

54. Miehle, K., Stepan, H., ve Fasshauer, M. (2012). "Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia". *Clinical Endocrinology*, 76(1), 2–11.
55. Fazeli Daryasari, S. R., Tehranian, N., Kazemnejad, A., Razavinia, F., Tork Tatari, F., ve Pahlavan, F. (2019). "Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood at birth by mode of delivery: relationship to anthropometric measurements and fetal sex". *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1), 344.
56. Fuglsang, J., Skjærbæk, C., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., ve Ovesen, P. (2006). "A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy". *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(1), 110–113.
57. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Martín, C. (2020). "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus". *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275.
58. Goyal, R., ve Jialal, I., "Diabetes Mellitus Type 2", 19.06.2022 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>, (05.12.2022).
59. Magliano, D., ve Boyko, E. J., "IDF Diabetes Atlas", 2021, Brussels: International Diabetes Federation. (10th edition), <https://www.diabetesatlas.org/>, (28.11.2022), s14.
60. Venkatasamy, V. V., Pericherla, S., Manthuruthil, S., Mishra, S., ve Hanno, R. (2013). "Effect of Physical activity on Insulin Resistance, Inflammation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus". *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 7(8), 1764–1766.
61. Leeuwenburgh, C., Fiebig, R., Chandwaney, R., ve Ji, L. L. (1994). "Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems". *The American Journal of Physiology*, 267(2 Pt 2), 439–445.
62. Wang, Y., Meng, R.-W., Kunutsor, S. K., Chowdhury, R., Yuan, J.-M., Koh, W.-P., ve Pan, A. (2018). "Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis". *Scientific Reports*, 8, 406.
63. Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T., ve Matsuzawa, Y. (2000). "Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(6), 1595–9.
64. Tang, Y.-H., Wang, Y.-H., Chen, C.-C., Chan, C.-J., Tsai, F.-J., ve Chen, S.-Y. (2022). "Genetic and Functional Effects of Adiponectin in Type 2 Diabetes Mellitus Development". *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 13544.
65. Li, S., Shin, H. J., Ding, E. L., ve van Dam, R. M. (2009). "Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis". *JAMA*, 302(2), 179–188.
66. Lai, H., Lin, N., Xing, Z., Weng, H., ve Zhang, H. (2015). "Association between the level of circulating adiponectin and prediabetes: A meta-analysis". *Journal of Diabetes Investigation*, 6(4), 416–429.

67. Al-Badri, M. R., Zantout, M. S., ve Azar, S. T. (2015). "The role of adipokines in gestational diabetes mellitus". *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 6(3), 103–108.
68. Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kadowaki, T. (2007). "Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake". *Cell Metabolism*, 6(1), 55–68.
69. Wang, R., Kuang, M., Nie, H., Bai, W., Sun, L., Wang, F., Wang, Z. (2016). "Impact of Food Restriction on the Expression of the Adiponectin System and Genes in the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis of Pre-Pubertal Ewes". *Reproduction in Domestic Animals = Zuchthygiene*, 51(5), 657–664.
70. Nishizawa, H., Shimomura, I., Kishida, K., Maeda, N., Kuriyama, H., Nagaretani, H., Matsuzawa, Y. (2002). "Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein". *Diabetes*, 51(9), 2734–2741.
71. Cnop, M., Havel, P. J., Utzschneider, K. M., Carr, D. B., Sinha, M. K., Boyko, E. J., Kahn, S. E. (2003). "Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex". *Diabetologia*, 46(4), 459–469.
72. Combs, T. P., Berg, A. H., Rajala, M. W., Klebanov, S., Iyengar, P., Jimenez-Chillaron, J. C., Scherer, P. E. (2003). "Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin". *Diabetes*, 52(2), 268–276.
73. Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., ve Walsh, K. (2003). "Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease". *Current Opinion in Lipidology*, 14(6), 561–566.
74. Barbe, A., Bongrani, A., Mellouk, N., Estienne, A., Kurowska, P., Grandhay, J., Dupont, J. (2019). "Molecular Sciences Mechanisms of Adiponectin Action in Fertility: An Overview from Gametogenesis to Gestation in Humans and Animal Models in Normal and Pathological Conditions". *Int. J. Mol. Sci*, 20, 1526.
75. Mazaki-Tovi, S., Kanety, H., Pariente, C., Hemi, R., Wiser, A., Schiff, E., ve Sivan, E. (2007). "Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy". *Journal of Perinatology*, 27(2), 77–81.
76. Suwaki, N., Masuyama, H., Nakatsukasa, H., Masumoto, A., Sumida, Y., Takamoto, N., ve Hiramatsu, Y. (2006). "Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(6), 1687–1692.
77. Ott, R., Stupin, J. H., Melchior, K., Schellong, K., Ziska, T., Dudenhausen, J. W., Plagemann, A. (2018). "Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome". *Clinical Epigenetics*, 10(1), 131.
78. Mallardo, M., Ferraro, S., Daniele, A., ve Nigro, E. (2021). "GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines". *Molecular Biology Reports*, 48, 1–10.
79. Hassanzadeh, S., ve Nasri, P. (2022). "Asprosin; effects and associations". *Journal of Preventive Epidemiology*, 7(1), 14–14.

80. Hoffmann, T., Morcos, Y. A. T., Janoschek, R., Turnwald, E.-M., Gerken, A., Müller, A., Hucklenbruch-Rother, E. (2022). "Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy". *Endocrine Connections*, 11(3), 220069.
81. Janoschek, R., Hoffmann, T., Morcos, Y. A. T., Sengle, G., Dötsch, J., ve Hucklenbruch-Rother, E. (2020). "Asprosin in pregnancy and childhood". *Molecular and Cellular Pediatrics*, 7, 18.
82. Romere, C., Duerschmid, C., Bournat, J., Constable, P., Jain, M., Xia, F., Chopra, A. R. (2016). "Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone". *Cell*, 165(3), 566–79.
83. Baykus, Y., Yavuzkir, S., Ustebay, S., Ugur, K., Deniz, R., ve Aydin, S. (2019). "Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus". *Peptides*, 120.
84. Elnagar, A., El-Belbasi, H. I., Rehan, I. F., ve El-Dawy, K. (2018). "Asprosin: A novel biomarker of type 2 diabetes mellitus". *Slovenian Veterinary Research*, 55(Suppl 20), 333–347.
85. Hoffmann, J. G., Xie, W., ve Chopra, A. R. (2020). "Energy regulation mechanism and therapeutic potential of asprosin". *Diabetes*, 69(4), 559–566.
86. Duerschmid, C., He, Y., Wang, C., Li, C., Bournat, J. C., Romere, C., Chopra, A. R. (2017). "Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone". *Nature Medicine*, 3, 1444-1453.
87. Lee, T., Yun, S., Jeong, J. H., ve Jung, T. W. (2019). "Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 486, 96–104.
88. Jung, T. W., Kim, H. C., Kim, H. U., Park, T., Park, J., Kim, U., Jeong, J. H. (2019). "Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle". *Journal of Cellular Physiology*, 234(11), 20888–20899.
89. Muthu, M. L., ve Reinhardt, D. P. (2020). "Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders". *Journal of Cell Communication and Signaling*, 14(2):159-173.
90. Gheith, O., Farouk, N., Nampoory, N., Halim, M. A., ve Al-Otaibi, T. (2016). "Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors". *Journal of nephropharmacology*, 5(1), 49–56.
91. Raman, R., Gella, L., Srinivasan, S., ve Sharma, T. (2016). "Diabetic retinopathy: An epidemic at home and around the world". *Indian journal of ophthalmology*, 64(1), 69–75.
92. Kleiblova, P., Dostalova, I., Bartlova, M., Lacinova, Z., Ticha, I., Krejci, V., Haluzik, M. (2010). "Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus". *Molecular and Cellular Endocrinology*, 314(1), 150–156.
93. Hendler, I., Blackwell, S. C., Mehta, S. H., Whitty, J. E., Russell, E., Sorokin, Y., ve Cotton, D. B. (2005). "The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal

- weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(3 Pt 2), 979–983.
94. Solis-Paredes, M., Espino Y Sosa, S., Estrada-Gutierrez, G., Nava-Salazar, S., Ortega-Castillo, V., Rodriguez-Bosch, M., Perichart-Perera, O. (2016). "Maternal and Fetal Lipid and Adipokine Profiles and Their Association with Obesity". *International Journal of Endocrinology*, 2016, 7015626.
 95. Poleć, A., Fedorcsák, P., Eskild, A., ve Tanbo, T. G. (2014). "The interplay of human chorionic gonadotropin (hCG) with basic fibroblast growth factor and adipokines on angiogenesis in vitro". *Placenta*, 35(4), 249–253.
 96. D'Ippolito, S., Tersigni, C., Scambia, G., ve Di Simone, N. (2012). "Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy". *BioFactors* (Oxford, England), 38(1), 14–23.
 97. Rezk, M. Y., Elkattawy, A., ve Fouad, R. A. (n.d.). "Plasma Asprosin Levels Changes in Pregnant and Non-Pregnant Rats with and without Gestational Diabetes". *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2020(3), 54–63.
 98. Zhong, L., Long, Y., Wang, S., Lian, R., Deng, L., Ye, Z., Liu, B. (2020). "Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study". *Placenta*, 93(January), 17–22.
 99. Yuan, M., Li, W., Zhu, Y., Yu, B., ve Wu, J. (2020). "Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases". *Frontiers in Endocrinology*, 11, 64.
 100. Alan, M., Gurlek, B., Yilmaz, A., Aksit, M., Aslanipour, B., Gulhan, I., Taner, C. E. (2019). "Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome". *Gynecological Endocrinology*, 35(3), 220–223.
 101. Li, X., Liao, M., Shen, R., Zhang, L., Hu, H., Wu, J., Zheng, H. (2018). "Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases". *Mediators of Inflammation*, 7375294.
 102. Naiemian, S., Naeemipour, M., Zarei, M., Lari Najafi, M., Gohari, A., Behroozikhah, M. R., Miri, M. (2020). "Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes". *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 12(1), 65.
 103. Wang, Y., Qu, H., Xiong, X., Qiu, Y., Liao, Y., Chen, Y., Zheng, H. (2018). "Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion". *Mediators of Inflammation*, 2018, 1–7.
 104. Romero, R., Erez, O., Hüttemann, M., Maymon, E., Panaitescu, B., Conde-Agudelo, A., Grossman, L. I. (2017). "Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(3), 282–302.
 105. Liu, B., Chen, H., Xu, Y., An, C., Zhong, L., Wang, X., Wang, Z. (2014). "Fetal Growth Is Associated with Maternal Fasting Plasma Glucose at First Prenatal Visit". *PLoS One*, 9(12), e116352.

106. Sovio, U., Murphy, H.R., Smith, G.C. (2016). "Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women". *Diabetes Care*, 39(6), 982-7.
107. Cuffe, J. S. M., Holland, O., Salomon, C., Rice, G. E., ve Perkins, A. V. (2017). "Review: Placental derived biomarkers of pregnancy disorders". *Placenta*, 54, 104–110.
108. Bhograj, A., Suryanarayana, K., Nayak, A., Murthy, N., Dharmalingam, M., ve Kalra, P. (2016). "Serum adiponectin levels in gestational diabetes mellitus". *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(6), 752–755.
109. Karagiannis, T., Bekiari, E., Manolopoulos, K., Paletas, K., ve Tsapas, A. (2010). "Gestational diabetes mellitus: Why screen and how to diagnose". *Hippokratia*, 14(3), 151–154.
110. Wah Cheung, N., ve Moses, R. G. (2018). "Gestational diabetes mellitus: Is it time to reconsider the diagnostic criteria? ". *Diabetes Care*, 41(7), 1337–1338.
111. Catalano, P. M., Hoegh, M., Minium, J., Huston-Presley, L., Bernard, S., Kalhan, S., ve Hauguel-De Mouzon, S. (2006). "Adiponectin in human pregnancy: Implications for regulation of glucose and lipid metabolism". *Diabetologia*, 49(7), 1677–1685.
112. Göymen, A., Öncül, M., ve Güralp, O. (2008). "The Role of Maternal Serum Adiponectin Levels in Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus". *Perinatal Journal*, 16(2).
113. Lacroix, M., Battista, M. C., Doyon, M., Ménard, J., Ardilouze, J. L., Perron, P., ve Hivert, M. F. (2013). "Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus". *Diabetes Care*, 36(6), 1577–1583.
114. Ramirez, V. I., Miller, E., Meireles, C. L., Gelfond, J., Krummel, D. A., ve Powell, T. L. (2014). "Adiponectin and IGFBP-1 in the development of gestational diabetes in obese mothers". *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2(1), e000010.
115. Saini, V., Kataria, M., Yadav, A., ve Jain, A. (2015). "Role of leptin and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a study in a North Indian tertiary care hospital". *Internet Journal of Medical Update - EJOURNAL*, 10(1), 11.
116. Fazeli Daryasari, S. R., Razavinia, F., Tork Tatari, F., Pahlevan, F., ve Tehranian, N. (2018). "The role of adiponectin in gestational diabetes mellitus, preeclampsia and obesity during pregnancy: A systematic review". *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(5), 370–383.

EKLER

EK-1

