



T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
CHEMERİN VE FETUİN-A SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serhat Faruk ÖZYÜREK

UZMANLIK TEZİ

RİZE 2021



T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA
CHEMERİN VE FETUİN-A SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serhat Faruk Özyürek

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sabri ÇOLAK
UZMANLIK TEZİ

RİZE 2021

ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doktora Programı öğrencisi Serhat Faruk Özyürek'in hazırladığı “Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Chemerin Ve Fetuin-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı çalışma Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:26.05.2021



BEYAN

Bu tez çalışmasının Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Serhat Faruk ÖZYÜREK

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bülent Yılmaz hocamıza, kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Şenol Şentürk'e şükranlarımı sunarım. Biyokimyasal analizdeki desteklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Medeni ARPA'ya, dört yıl boyunca tecrübelerinden faydalandığım, eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sabri ÇOLAK'a ve beraber çalıştığım bütün uzman hekim ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK SAYFASI	
KABUL VE ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi-x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii-xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. DM Tarihi	2-3
2.1.2. DM Tanımı	3
2.1.3. DM Tanı Kriterleri	3-4
2.1.4 Prediyabet Tanı -Takip Kriterleri	4
2.1.5. DM Tarama Kapsamı	4
2.1.6. DM Tanı Algoritması	5
2.1.7. DM Etiyolojik Sınıflaması	5-6
2.1.8. Gestasyonel DM	6
2.1.9. Tip-1 DM, Tip-2 DM Ayrıcı Tanı	7
2.1.10. Tip 1 Diyabetin Evreleri	7-8
2.1.11. Erişkinlerde Diyabet Takibinde Glisemik Hedefler	8
2.1.12. D.M. Tanı-Sınıflama ve İzlem İlkeleri:	8
2.1.12.1. Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi	8
2.1.12.2. HbA1c'ye Göre Yaklaşık Plazma Kan Şekeri Hesaplaması	8-9
2.1.12.3. Diyabette Evde Glukoz Takibi	9
2.1.12.4. Diğer Tanı Testleri	9-10
2.2. Tip-1 Diyabetes Mellitus Tedavisi	10
2.2.1. Tip-1 DM Tedavi Hedefi	10

2.2.2. Tip-1 DM Hasta/Glukoz Takip Kriterleri	10-11
2.2.3. Tip-1 DM Tedavi Yaklaşımı	11
2.2.4. İnsulin Çeşitleri	11
2.2.4.1. Bazal	11-12
2.2.4.2. Bolus	12
2.2.4.3. Bifazik	12
2.2.5. Tip-1 DM İnsülin Tedavisi Planlaması	12-13
2.2.5.1. Tip-1 DM İnsülin Tedavisi İlkeleri	13
2.2.5.2. Bazal-Bolus Tedavisi Kriterleri	13
2.2.5.3. Diğer Tedavi Yöntemleri	14
2.2.6. İnsülin Pompa Tedavisi	14
2.2.6.1. İnsülin Pompa Tedavi Planlaması	14
2.2.7. İnsülin ile İlgili Temel Bilgiler	15
2.2.8. Sürekli Ciltaltı Glukoz Takip Sistemi	15-16
2.2.9. DM Tedavisinde Yeni Kavramlar	16
2.3. Tip-2 DM Tedavisi	16
2.3.1 Prediyabet Tedavisi	16-17
2.3.2. Tip-2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler	17
2.3.2.1. Metformin	17-18
2.3.2.2. Pioglitazon	18
2.3.2.3. Akarboz	18
2.3.2.4. Glinidler	18-19
2.3.2.5. Sülfonilüreler	19
2.3.2.6. DPP4 inhibitörleri	19-20
2.3.2.7. SGLT-2 İnhibitörleri	20
2.3.2.8. GLP-1 Reseptör Agonistleri	20-21
2.3.3. Tip-2 DM İlaç Tercihlerinde Önemli Noktalar	21
2.3.4. Tip-2 DM İnsülin Tedavi İlke ve Planlaması	22
2.3.4.1. Tedavi İlkeleri	22
2.3.4.2. Bazal İnsulin Tedavisi Planlama	23
2.3.4.3. Hazır Karışım İnsulin Tedavisi Planlama	23
2.3.4.4. Kombinasyon Tedavisi Planlama	23

2.3.4.5. Yoğun İnsulin Tedavisi Planlama	23
2.3.5. Tip 2 Diyabette Obezite Tedavisi	24
2.3.5.1. Obezitede Medikal Tedavi	24
2.3.5.2. Obezitede Cerrahi Tedavi	24
2.4. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz	24
2.4.1. Temel İlkeler	24-25
2.4.2. TBT Aşamaları	25
2.4.2.1. TBT Değerlendirme	26
2.4.2.2. TBT Tanının ve Hedeflerin Belirlenmesi	26
2.4.2.3. TBT Eğitim ve Tedavi Planlaması	26
2.4.2.4. TBT İzlem	26
2.4.3. TBT Hedefleri	26-27
2.4.4. Beslenme için Modeller ve Öğünlerin Planlanması	27
2.4.5. Bireyin Kilo Yönetimi	27-28
2.4.6. Beslenme Önerileri	28
2.4.6.1. Karbonhidratlar	28
2.4.6.2. Proteinler	29
2.4.6.3. Yağlar	29
2.4.6.4. Besin Takviyesi	29-30
2.5. Hipoglisemi Tedavisi	30
2.6. Gebelik ve Diyabet	30
2.6.1. Gebelikte Diyabet Sınıflaması	30-31
2.6.1.1. Gebelikte White Sınıflaması	31
2.6.2. Pregestasyonel Diyabet	31
2.6.3. Tanı	32
2.6.4. Diyabetin Gebeliğe Etkileri	32-33
2.6.4.1 Diyabetin Fetal Etkileri	33-36
2.6.4.2 Diyabetin Neonatal Etkileri	36-38
2.6.4.3.Diyabetin Maternal Etkileri	39-43
2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	43
2.7.1. Tarama ve Tanı	43-47
2.7.1.1. Hiperglisemi ve Gebelikteki Olumsuz Etkileri Çalışması	47

2.7.1.2. IADPSG	48
2.7.1.3. NIH Konsensüs Geliştirme Konferansı	48-49
2.7.2. Maternal ve Fetal Etkiler	49
2.7.2.1. Fetal Makrozomi	49-50
2.7.2.2. Neonatal Hipoglisemi	50
2.7.2.3. Maternal Obezite	51
2.7.3. GDM Tedavi-Yönetim	51-52
2.7.3.1. Diyabetik Diyet	52
2.7.3.2. Egzersiz	52
2.7.3.3. Glukoz Takibi	53
2.7.3.4. Insulin Tedavisi	53-54
2.7.3.5. Oral Hipoglisemik Ajanlar	54-55
2.7.4. Doğum Yönetimi	55-56
2.7.5. Postpartum Değerlendirme	56-57
2.7.6. Tekrarlayan GDM	57-58
2.8. Chemerin	58
2.8.1. Genel Bilgiler	58-59
2.8.2. Chemerinin Yapısı-Sentezi	60-61
2.8.3. Chemerinin Etkileri ve DM	61-63
2.9. Fetuin-A	63
2.9.1. Genel Bilgiler	63-64
2.9.2. Fetuin-A Etkileri ve DM	64-66
3. GEREÇ ve YÖNTEM	66
3.1 Çalışmanın Tasarımı	66
3.2 Hastaların Seçimi	66
3.2.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri	66-67
3.2.2 Çalışmaya Alınmama Kriterleri	67
3.3 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarama ve Tanı Yöntemi	67
3.4 Kan Örneklerinin Toplanması	67
3.5 Biyokimyasal Ölçümler	67-68
3.6 İstatistiksel Değerlendirme	68

4. BULGULAR	68-72
5. TARTIŞMA	72-76
6. SONUÇ	76
7.KAYNAKLAR	77-102
EK-1. Etik Kurul Onayı	103-106
ÖZGEÇMİŞ	107



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Tip-1 DM, Tip-2 DM Ayrıcı Tanı	7
Tablo 2. Yaklaşık Plazma Şekeri Hesaplamaları	9
Tablo 3. Tip -2 Diyabette Tedavi Yaklaşımı	22
Tablo 4. Gebelikte Aşık Diyabet Tanısı (IADPSG 2010)	32
Tablo 5. Pregestasyonel Diyabetlilerde Gebelik Sonuçları	33
Tablo 6. Major Konjenital Anomali Oranları	34
Tablo 7. GDM Tanısı Eşik Değerler. (IADPSG 2010)	44
Tablo 8. GDM Tespiti için Önerilen Risk Temelli Tarama Stratejisi	45
Tablo 9. GDM Tanısında 100gr OGTT Eşik Değerler	47
Tablo 10. Beşinci Uluslararası Çalıştay-Konferansı, GDM Sonrası Metabolik Değerlendirme Önerileri	58
Tablo 11. Kontrol ve GDM Grupları Tanımlayıcı Analizi	69
Table 12. GDM için Tek-Çok Değişkenli Risk Tahmin Oranları	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No

Sayfa

Şekil 1. Malformasyon Yüzdesi -HbA1c İlişkisi	35
Şekil 2. Kontrol ve GDM Grubunda Fetuin-A ve Chemerin Seviyeleri	70
Şekil 3. Fetuin-A ve Chemerin ROC analizi	71



KISALTMA, SİMGE ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

DM	Diabetes Mellitus
APG	Açlık Plazma Glikozu
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BAG	Bozulmuş Açlık Glikozu
MG/DL	Miligram/Desilitre
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
LADA	Latent Autoimmune Diabetes İn Adult
MODY	Monogenik Diyabet-Gençlerde Görülen Tip 2 Diyabet
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
Hb	Hemoglobin
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri
OAD	Oral Anti-Diyabetik
Anti-GAD	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
ICA	Adacık Hücre Antikoru
İAA	İnsülin Otoantikoru
IA2	Anti-Tirozin Fosfataz
TSH	Troit Stimulan Hormon
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi

GiS	Gastrointestinal Sistem
SCGTS	Ciltaltı Glukoz Takip Sistemi
SCIİ	Sürekli Cilt Altı İnsulin İnfüzyonu
YİE	Yoğun İnsülin Enjeksiyonu
NPH	Nötr Protamin Hagedorn
SGLT	Sodyum Glukoz Transporter İnhibitörleri
GLP	Glukagon Benzeri Peptid
TGBD	Total Günlük Başlangıç Dozu
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
NASH	Non-Alkolik SteatoHepatitis
DPP-4	Di-peptidil Peptidaz-4
MR	Moderately Release
ADA	American Diabetes Association
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
IADPSG	The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
HbA1c	Glikolize Edilmiş Hemoglobulin
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NIH	National Institutes of Health
NDDG	National Diabetes Data Group

ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Hastalarında Chemerin ve Fetuin-A Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile maternal serum chemerin ve fetuin A seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır. Kesitsel olarak dizayn edilen bu çalışma 40 GDM tanısı olan ve 38 sağlıklı gebe kadın üzerinde klinik verilerin ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ile yapılmıştır. Hasta grubunu 24-28 hafta arasında 75gr OGTT sonucu ile GDM tanısı alan gebe kadınlar oluştururken, kontrol grubunu ise GDM tanısı almayan sağlıklı gebe kadınlar oluşturmaktadır. Tüm hastaların kan serum chemerin ve fetuin A düzeylerinin biyokimyasal olarak ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında chemerin ve fetuin A düzeylerinde istatistiksel olarak farklılık olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamızda GDM ve kontrol grubu arasında yaş, gestasyonel hafta ve vücut kitle indeksleri benzer izlendi. GDM grubunda chemerin ve fetuin A düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldü ($p<0.01$). Yapılan ROC analizi sonuca göre GDM tanısal performansında hem Chemerin ve hem de fetuin A düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (AUC 0.835; $p<0.001$, AUC 0.723; $p:0.001$). Ayrıca yapılan çok değişkenli logistik regresyon analizi sonuçları serum chemerin ve fetuin A düzeylerindeki artışın GDM riskini sırasıyla 1.86 ve 1.79 kat arttırdığı görüldü ($p<0.05$). Çalışmamızda sonuç olarak chemerin ve fetuin A düzeyleri GDM grubunda yüksek bulunmuştur. GDM serum chemerin ve fetuin A düzeyinin önemli olabileceğini ortaya koymakla birlikte, ileride yapılacak araştırmalarla GDM'nin tanısal değerlendirmesinde rol alabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, chemerin, fetuin-A

ABSTRACT

Evaluation of Chemerin and Fetuin-A Levels in Gestational Diabetes Mellitus Patients

This study was conducted to investigate the relationship between gestational diabetes mellitus (GDM) and maternal serum chemerin and fetuin-A levels. This cross-sectional study was conducted by evaluating clinical data and biochemical parameters on 40 pregnant women with GDM diagnosis and 38 healthy pregnant women. While the patient group consists of pregnant women diagnosed with GDM with the result of 75 gr OGTT between 24 and 28 weeks, the control group consists of healthy pregnant women who have not been diagnosed with GDM. Biochemically, blood serum chemerin and fetuin A levels of all patients were measured. It was investigated whether there was a statistical difference in chemerin and fetuin A levels between the groups. In our study, age, gestational week, and body mass index were similar between GDM and control groups. Chemerin and fetuin A levels in GDM group were statistically significantly higher than control group ($p < 0.01$). According to the ROC analysis results, both Chemerin and fetuin-A levels were found to be statistically significant in GDM diagnostic performance (AUC 0.835; $p < 0.001$, AUC 0.723; $p < 0.001$). In addition, the results of multivariate logistic regression analysis showed that the increase in serum chemerin and fetuin A levels increased the GDM risk by 1.86 and 1.79 times, respectively ($p < 0.05$). As a result, chemerin and fetuin A levels were found to be high in GDM group in our study. Although GDM serum chemerin and fetuin A levels may be important, it is thought that serum chemerin and fetuin A levels can play a role in the diagnostic evaluation of GDM with future researches.

Keywords: Gestational Diabetes Mellitus, Chemerin, Fetuin-A

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsülinin salınımının yetersiz olması ve/veya etkisinin yetersizliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize Diabetes Mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Gebelikte ilk kez ortaya çıkan veya gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu ise Gestasyonel Diabetes Mellitus olarak tanımlanmaktadır. ADA (2005) yaklaşımına göre; kronik hiperglisemi, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere renal, nöronal, oftalmik ve diğer organlarda hasara yol açarak multiorgan hasarları ve farklı belirti - kliniklerle karşımıza çıkmaktadır.(ADA, 2005)

Gebelerde de aynı risklere ek olarak makrozomi, toksemi, artmış sezaryen oranı gibi durumlarla karşımıza çıkmaktadır. Gebelikte fetal beslenmeyi sağlamak için maternal metabolizmal değişiklikler oluşur. Başlangıçta ilk trimester boyunca glikozun periferik kullanım artışına bağlı olarak açlık kan glukoz seviyesi düşmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterında gelişen katabolik faz bebeğin glukoz ihtiyacının karşılanmasını ve sürekliliğini, kan şekeri değerini yükselterek sağlar. Yükselen human placentel lactogen (hpl), progesteron, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak insülin direncini artırıcı etki gösterirler. Artan insülin direncini karşılayamayan gebelerde GDM oluşmaktadır.

GDM tarama, takip ve tedavisinde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tüm gebeliklerin ortalama % 3-7 'sinde gözlenmektedir. Gebelikteki en sık metabolik hastalık olup anne ve fetüste morbidite ve perinatal mortalite oranlarını yükseltmekte ve çeşitli hastalıkların insidansını yaklaşık dört kat arttırabilmektedir. GDM taraması doğum öncesi dönemde rutin hale gelmiştir. Lakin 50, 75 veya 100 mg gibi farklı glukoz tolerans testleri değişik kliniklerde kullanılabilmektedir. ADA (2014) yılı kılavuzuna göre tüm gebelere 24-28. haftalarda 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir.(ADA, 2014) Çalışmamızda 75 gr oral glukoz tolerans testi uygulanmış, test sonucunda 'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (2010) kriterlerine göre açlık kan şekeri 92 mg/dl, 1. saat 180 mg/dl, 3. saat 153 mg/dl'den 1 değer ve üzeri yüksek olan katılımcılar gestasyonel diyabet olarak kabul edilmiştir.(IADPSG, 2010)

Chemerin, kemokin reseptörü veya chemerin-r doğal ligandı olup, daha çok adipositlerden salınan adipogenez, metabolizma ve inflamasyonda önemli roller oynadığı 2007'de açıklanmayabasılanmış olan bir adipokindir. Protein yapılı bir moleküldür, otokrin, parakrin etkileri yanında endokrin etkileri de mevcuttur. 163 aa'ten oluşan prochemerin

olarak sentezlenir. C -terminalinin ayrılması ile aktive olur. Farklı şekillerde ayrılması izoform oluşumunu sağlar.

Guvenc ve arkadaşlarının (2016) yılındaki çalışmasına göre; chemerin düzeyleri, tn α , il-6, crp, leptin ve resistin de dahil olmak üzere inflamasyonun birden fazla belirteci ile pozitif korelasyon göstermektedir.(Guvenc vd., 2016) Tip-2 DM hastalarında, chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Takahashi (2008) çalışması ile chemerin düzeylerinin vki, açlık serum insülini, açlık plazma glukozu, plazma trigliseridleri ve toplam serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterdiği ve hdl ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.(Takahashi vd., 2008) Ress (2010) çalışmasında plazma chemerin düzeylerinin obez ve aşırı kilolu grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(Ress vd., 2010) Chakaroun (2012) çalışmasıuna göre; kilo kaybı yöntemleri (kalori kısıtlaması veya bariatrik cerrahi) uygulananlarda chemerin düzeyleri önemli ölçüde azalmaktadır.(Chakaroun vd., 2012) Vücut kütle indekslerinin (vki) değerlendirildiği Bozaoglu (2007) çalışmasında da vki ile serum chemerin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(Bozaoglu vd., 2007)

Fetuin-A glikoprotein yapıda esas olarak karaciğerden sentezlenir. Vasküler kalsifikasyon ve kemik metabolizması üzerinde bir çok rolü tanımlanmıştır. Fetuin-A yüksekliğini insülin direnci, polikistik over sendromu ve Tip-2 diabetes mellitus ile ilişkilendiren ve fetuin-A yüksekliğinin kadınlarda DM gelişme riskini arttırdığını gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur.

İnsulin direncinin ve inflamasyonun göstergesi olabileceği yönünde ciddi çalışmalar bulunan adipokinlerden Chemerin ve fetuin-A seviyesinin gestasyonel diyabetes mellitus hastalarında seviyelerinin tespiti ve etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. DM Tarihi

Diabetes mellitus 3000 yıllık geçmişe kadar uzanabilen bir hastalıktır. M.ö 1500'lü yıllarda Mısır'da Ebers Papirusları'nda fazla idrar yapılan ve çok idrara çıkma sonucunda vücuttan şeker kaybedilen bir hastalık olarak tanımlanmıştır.(Ahmed, 2002) Kapadokya'lı Areteus (M.S. 81-133) bu hastalığı; etin, kolların ve bacakların eriyerek kana geçmesine yol açan hastalık olarak tanımlamış ve akıp gitme- boşalma anlamına gelen "Diyabetes" olarak isimlendirmiştir.(Ahmed, 2002) İbni Sina (avicenna) 980-1037 yıllarında "Diyabetik gangreni" tanımlayarak şeker hastalığının ayaklarda görülen bu belirtisinden yola çıkarak

sinirleri bozabileceğini ilk kez açıklamıştır. Paracellus (1493-1541) diyabetli hastalara açlık kürleri uygulamıştır. 1675 yılında Thomas Willis hastaların idrarının ve kanının tatlılığını yeniden keşfettikten sonra (ilk olarak eski Kızılderililer tarafından tanımlanmıştır) ballı-tatlı anlamındaki mellitus kelimesini ekledi. Claude Bernard (1813-1878) 1857 yılında artmış glikoz üretimini ve hastalarda artan şeker yapımının merkezi sinir sistemini bozduğunu göstermiştir.(Ahmed, 2002) Pankreas adacıklarını 1860'lı yıllarda Langerhans izah etmiştir. V. Mering ve Minkowski 1889'da şeker hastalığının merkez organını pankreotekomiyle ortaya koyarak diyabet oluşumunu tanımlamışlardır. 1921 yılında Frederick Banting ve Charles Best'in bulduğu insülin tedavide kullanılmaya başlanmıştır. İlerleyen yıllarda (1955) oral antidiyabetikler kullanılmaya başlanmıştır. Araştırma ve yeni bilgilere ulaşma süreci devam etmektedir.

2.1.2. DM Tanımı

Kronik metabolik bir hastalık olan diyabet, insülin salınımındaki bozukluk, insülin etkisizliği veya her ikisinde de anormallik olması durumunda oluşan hiperglisemik tablo ile karakterizedir. Klinik bulgular geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Örnek olarak; iştahsızlık veya artmış iştah, aşırı su tüketimi ve ağız kuruluğu, gece idara çıkma ihtiyacı, enfeksiyonlara yatkınlık sonucu oluşabilen üro-genital sistem enfeksiyonları, sık ve artmış mantar enfeksiyonları, nörolojik etkilenim sonrası görme bozuklukları, alt ekstremitelerde karıncalanma-uyuşma gibi klinik belirtiler ile karşımıza çıkabilmektedir.(*TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*, 2019)

2.1.3. DM Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 4 kriterden sadece birisinin varlığı DM tanısı için yeterli görülmektedir.

- 1- Açlık Plazma Glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (1,2)
- 2- Rastlantısal Plazma Glukozu ≥ 200 mg/dl + diyabet semptomları(3)
- 3- Oral Glukoz Tolerans Testi 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (4,5)
- 4- HbA1c $\geq \%6.5$ (6,7)

(1)Venöz kanda plazma glukoz oksidaz yöntemi, kan şekeri için referans yöntem olarak kullanılmalıdır.

(2)En az 8 saat açlık sonrasında açlık kan şekeri ölçülmelidir.

(3)Gıda alımından bağımsız olarak herhangi bir zamanda rastlantısal plazma glukozu ölçülebilir.

(4)OGTT için 75 gr yükleme yöntemi kullanılmalıdır.

(5) Tam kan, kapiller ve serum glukoz değerleri, plazma değerine göre sırası ile %11, %7, %5 civarında daha düşük bulunmaktadır.

(6) Standardize edilmemiş HbA1c' nin tek başına tanı testi olarak kullanılması uygun değildir. Mevcut durumda ülkemizde bu standardizasyon henüz yapılmamıştır.

(7) Hemoglobulin hastalıkları, kansızlık, vitamin E ve C kullanımı ve ayrıca gebelik varlığında HbA1c tanı testi olarak kullanılamaz.

(8) OGTT ve HbA1c'nin tanı testi olarak birbirlerine göre üstünlükleri yoktur.

2.1.4. Prediyabet Tanı/Takip Kriterleri

Açlık plazma glukozu 100-125 (mg/dl) olan hastalar Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG), OGTT sonrası 2. saatte glukoz değeri 140-199 (mg/dl) aralığındaki hastalar Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak kabul edilir ve HbA1c %5.7 - 6.4 aralığında olanlar ile beraber diyabet gelişebilme riski yönünden sıkı izlenmesi çoğunlukla kabul gören doğru bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

2.1.5. Diabetes Mellitus Tarama Kapsamı

25 kg/m² üzerinde vücut kitle indeksine sahip olanlar ile birlikte herhangi bir risk faktörü taşıyanlar tarama kapsamına alınmalıdır.

Akrabalarında (1. ve 2. dereceden) şeker hastalığı olanlar, fiziksel olarak inaktif durumdakiler, latin kökenli olmak gibi genetik olarak yüksek riskli ırkta olanlar, daha önceki gebeliklerinde GDM tanısı olanlar ve dört kilogram üzerinde doğum hikayesi olanlar, düşük doğum ağırlığı ile doğmuş kişiler, 140/90mm/Hg üzerinde tansiyon arteriyel değerine sahip olanlar veya antihipertansif tedavi alanlar, 35 mg/dl üzerinde HDL-kolesterol ve/veya 250 mg/dl üzerinde trigliserid seviyesi olanlar, klinik olarak insülin rezistansı belirtilerini taşıyanlar, konulmuş Polikistik Over Sendromu tanısı olanlar, BAG veya BGT tanısı almış olanlar, kalp damar hastalığı olanlar, kronik dejeneratif nörolojik hastalıklılar, antipsikotik ilaç kullanmakta olanlar, transplantasyon yapılmışlar ve 45 yaş üzerindeki tüm bireyler risk grubu olarak kabul edilir ve tarama kapsamına dahil edilirler.

Tarama sonuçları normal olanların testlerinin yılda bir veya en geç üç yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Tip-1 DM için hastalığın önlenmesi veya ötelenmesi gibi tedavi seçeneklerimizin olmamasından hareketle tarama kapsamına alınması düşünülmektedir. Lakin genetik geçiş göz önüne alındığında ilk derece akrabalarında hastalık olanlar için otoantikör takibi anlamlı bulunmaktadır.

2.1.6. Diabetes Mellitus Tanı Algoritması

45 yaşından sonra 3 yılda bir tarama yapılırken, ek bir risk faktörü taşıyanlar için tarama sıklığının daha fazla olması gereklidir. APG 100 mg/dl altında olanlar normal kabul edilir risk faktörü varlığında OGTT ve gereklilik halinde tekrar tarama önerilir. APG 100-125 mg/dl olanlarda OGTT yapılmalıdır. Bu grupta; APG 100 mg/dl altında olup OGTT yapılanlarda 2. saat PG 140-199 mg/dl ise izole BGT, APG 100-125 mg/dl OGTT ve 2. saat PG 140 mg/dl eşit ve altında ise izole BAG, APG 100-125 mg/dl OGTT ve 2. saat PG 140-199 mg/dl eşit ve altında ise BAG ve BGT prediyabet tanısı almaktadır. APG 126 mg/dl ve üzerinde, OGTT ve 2. saat PG 200 ve üzerinde olanlar diyabetes mellitus tanısı konulmaktadır.

2.1.7. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

I -Tip-1 DM: Otoimmün B- hücre yıkımı sonucu çoğulukla mutlak insülin eksikliği oluşur. Patogenezinde iki farklı mekanizma ile karşımıza çıkar.

1-İmmün aracılı; Olguların %95'i bu şekildedir. % 90 üzerinde pankreatik otoantikor pozitifliği vardır.

2- İdiyopatik; Vakaların % 5'i bu gruptadır. Pankreasta kalsifikasyonlar izlenebilmektedir. Otoantikorlar görülmez.

II - Tip-2 DM

İnsülin direncine bağlı olarak gelişen göreceli insülin yetmezliğini ifade eder. İnsulin direnci sonucunda oluşan progresif insulin salınım patolojileri ile karakterizedir.

III - Diğer Özel Tipler;

1) Beta Hücresi Fonksiyonel Genetik Defektleri;

Monogenik Diyabet veya gençlerde görülen Tip-2 Diyabet (MODY), Glukokinaz enzim eksikliği (MODY 2), HNF-1 a (MODY 3), HNF-4 a (MODY 1), IPF-1 (MODY 4), HNF-1 b (MODY 5), NeuroD1 (MODY 6), Mitokondrial DNA

Monogenik Diyabet veya gençlerde görülen Tip-2 Diyabet olarak da adlandırılabilen MODY 25 yaşından önce ortaya çıkan, ve vücut kütle indeksi normal olanlarda görülen, en az 2-3 kuşakta otozomal dominant kalıtılan, karakteristik olarak adacık otoantikorlarının olmadığı, ana patolojinin genetik temelinde insulin üretim/salınım metabolizmasındaki bozukluk olan hastalıktır.

2. İnsülinin etkinliği ile ilgili kalıtsal hastalıklar;

Tip-A insülin direnci ve lipoatrofik diyabet gibi hastalıklar.

3. Pankreasın ekzokrin hastalıkları;

Pankreatit, pankreas neoplazileri, travmalar, kistik fibrozis ve hemokromatozis gibi pankreas patolojileri.

4. Endokrin sistem hastalıkları, Feokromasitoma, Cushing Sendromu, Glukagonoma Akromegali, Hipertiroidi, gibi hastalıklar ile görülen diyabet.

5. Dışarıdan kimyasalların etkisi ile oluşan Diyabet;
Antipsikotik ilaçlar, Dilantin, Statinler, Alfa-interferon, Tiazid diüretikler, gibi ilaçların veya Vakor, Pentamidin, Nikotinik asit gibi kimyasalların etkisi ile oluşan diyabet.

6. Geçirilen enfeksiyon hastalıklarına bağlı oluşan diyabet;
Sitomegalovirus, kabakulak, konjenital kızamıkçık, gibi enfeksiyonlarda diyabet oluşabilmektedir.

7. İmmünite ile ilişkili diyabet formları nadir olarak görülmektedir. Antiinsülin reseptör antikoru ve Stiff-man Sendromu bu grup içerisinde değerlendirilir.

8. Diyabetin eşlik ettiği diğer genetik sendromlar;
Klinefelter, Turner, Down, Wolfram Sendromu, Huntington Koresi ve Friedreich Ataksisi, gibi genetik sendromlarda diyabet eşlik edebilmektedir.

2.1.8. Gestasyonel DM

Bilinen diyabet tanısı olmayan kadınlara 24 ve 28 gebelik hafta aralığında, en az 8 saat gece açlığı sonrası yapılan tek aşamalı 75 gr OGTT sonucunda açlık, birinci, ikinci saatte kan şekeri değerine bakılır. Bu değerlerden herhangi birisinin eşik değerlere eşit veya daha yüksek olması durumunda GDM tanısı konulmaktadır. Bu eşik değerler IADPSG'nin 2010 yılı önerileri ile açlık ≥ 92 mg/dL - 1. saat ≥ 180 mg/dL - 2. saat ≥ 153 mg/dL' dir. (IADPSG, 2010)

Diğer bir değerlendirme yöntemi iki aşamalı stratejidir. İlk aşamada açlık olmadan 50 gr OGTT ile 24-28. gebelik haftalarında kan şekeri ölçümü yapılır. eğer kan şekeri değeri 140-180 mg/dl arasında tespit edilirse, ikinci aşama olarak 100 mg OGTT yapılmalıdır. İkinci aşamada tek aşamalı da olduğu gibi 8 saatlik açlık sonrasında sabah yapılan 100 gr OGTT sonuçlarından en az iki tanesinin eşik değerlerin üzerinde olması tanı koydurmaktadır. Gestasyonel DM tanısı için 100 gr OGTT sonrasında eşik değerler; Açlık ≥ 95 mg/dl, 1. saat ≥ 180 mg/dl , 2. saat ≥ 155 mg/dl - 3. saat ≥ 140 mg/dl' dir.

2.1.9. Tip-1 DM, Tip-2 DM Ayırıcı Tanı

Tablo-1:Tip-1 DM, Tip-2 DM Ayırıcı Tanı:

KLİNİK ÖZELLİKLER	Tip-1 DM	Tip-2 DM
Başlangıçta Yaş	Çoğunlukla ≤ 30 Yaş	Çoğunlukla ≥ 30 Yaş
Başlangıçta Şekil	Çoğunlukla Akut ve Semptomatik	Çoğunlukla Kronik ve Asemptomatik
Kanda Keton cismi	Genelde var	Genelde yok
Başlangıçta kilo	Sıklıkla zayıf	Sıklıkla fazla kilolu/obez
Ailede diyabet sıklığı	Yok veya nadir	Yoğun
C peptid	Düşük Normal	Normal /Yüksek / Düşük
Otoantikor varlığı	Sıklıkla pozitif	Negatif
Eşlik eden otoimmün hastalık	Var	Yok

Tip-1 DM sıklıkla genç yaş grubunun hastalığıdır. fakat son yıllarda yetişkin yaş grubundaki görülme sıklığı da giderek artan bir eğilim göstermektedir. Çoğunlukla 30 yaşından sonra görülen Tip-1 DM Erişkin Latent Otoimmün Diyabet olarak adlandırılmaktadır. (Latent Autoimmune Diabetes in Adult, LADA) Bu hastalarda adacık hücrelerine karşı gelişmiş otoantikorlar tespit edilmektedir.

Tip-2 DM sıklıkla 30 yaş üzerinde görülmekte olsa da yaşam tarzı, günlük fiziksel aktivite değişiklikleri ve bunlara bağlı olarak artan obezite görülme sıklığına binaen genç yaşta çocuk ve adölesan grubunda giderek artan bir insidansa sahiptir. Minimum 2 kuşakta yakın derecedeki akrabalarında diyabet olan, 25 yaşından genç hastalarda adacık hücrelerine karşı gelişmiş otoantikor yokluğunda otozomal dominant geçiş gösteren MODY mutlaka düşünülmelidir.

2.1.10. Tip 1 Diyabetin Evreleri

Otoimmünitenin olduğu normoglisemik, presemptomatik olan ilk evrede çoklu otoantikorlar saptanırken BGT ve BAG yoktur. Otoantikorların varlığı, disglisemi, presemptomatik olan ikinci evrede çoklu otoantikorlar tespit edilirken BGT veya BAG vardır. Açlık kan şekeri 100-125 mg/dl 2.saat kan şekeri 140-199 mg/dl ve HbA1c % 5.7-

5.4 aralığındadır. Son evrede yeni başlayan hiperglisemi ile hastalık semptomatik olur. Diyabetin standart kriterleri ile hastalık tablosu belirginleşir.

2.1.11. Erişkinlerde Diyabet Takibinde Glisemik Hedefler

Gebe kadınlar için kan şekeri preprandiyal ≤ 95 mg/dl, postprandiyal 1. saatte ≤ 140 mg/dl ve postprandiyal 2. saatte ≤ 120 mg/dl olacak şekilde hedeflenmelidir. HbA1c'nin ise %7'nin altında tutulması hedeflenir. Preprandiyal kapiller kan şekeri değeri 80-130 mg/dl arasında tutulmaya çalışılmakla birlikte, bu hedefler için diyabetin süresi, yaş ve beklenen yaşam süresi ve diğer hastalıkların eşlik edip etmemesi belirleyici faktörlerdir. Temel hedef preprandiyal kan şekeri ve HbA1c için beklenen değerlere erişilememesi durumundapostprandiyal kan şekeri takibe alınmalıdır. Postprandiyal en yüksek kapiller kan şekeri düzeyi 180 mg/dl'nin altında olmalıdır. En yüksek kan şekeri değeri yemeğin başlangıcından itibaren 2. saatte kapiller kan şekeri ölçülerek bulunabilir.

2.1.12. D.M. Tanı- Sınıflama Ve İzlem İlkeleri

2.1.12.1 Diyabet Takibinde HbA1c'nin Önemi

Kontrolü için açlık gerektirmez ve ortalama 8-10 hafta önceki glukoz değerlerini gösterir. Glukoz seviyesinin günlük değişimlerinden etkilenmez. Yılda 2-4 kez kontrol asgari olarak önerilir. KBY, eritrositin ömrünü kısaltan durumlarda, son 2-3 ay içinde yapılmış kan tansfüzyonlarda, akut kan kaybı gibi durumlarda, kronik anemilerde, hemoglobinopatilerde (HbC, HbS, HbD), ve ağızdan vitamin-C ve E alımlarında yanlış sonuç verebilmektedir.

2.1.12.2 HbA1c'ye Göre Yaklaşık Plazma Kan Şekeri Hesaplaması

Yaklaşık plazma kan şekeri değeri: $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.57$ formülü ile hesaplanabilmektedir. Tablo-2 de örnek hesaplamalar verilmiştir.

Tablo -2: Yaklaşık Plazma Şekeri Hesaplamaları

HbA1c (%)	Ortalama PKŞ (mg/dl)	Ortalama PKŞ (mmol/L)
6	126	7,0
7	154	8,6
8	183	10,2
9	212	11,8

2.1.12.3.Diyabette Evde Glukoz Takibi

Evde glukoz ölçümü eğitimi, yeni tanı almış her hastaya mutlaka verilmelidir. Açlık, tokluk, gerekli olursa özel durumlarda sabaha karşı kan şekeri değerlerini yansıtacak şekilde, ölçümler üç öğünü yansıtacak şekilde planlanmalıdır. Tip-1 diyabetlilere, insülin kullanan Tip-2 diyabetlilere ve gebelere günde 3 ve daha fazla sayıda ölçüm yapması önerilmelidir. İnsülin, oral anti-diyabetik ilaç kullanmakta olan Tip-2 DM hastalarının ilaç, yaşam tarzı ve bu arada geçirebilecekleri hastalıklar kaynaklı değişiklikleri tespit edebilmek ve izlemek için düzenli şekilde minium haftada bir kez üç ana öğünde pre-postprandiyal tokluk kan şekeri tespiti yapılmalıdır. Bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır. GDM' de kan şekeri preprandiyal ve tercihen 1. saatte postprandiyal olarak yapılır. geçirilmekte olan hastalık varlığında kan şekeri takibi 4-6 saatte bir olacak şekilde yapılmalıdır. Hastanın kan şekeri ölçüm becerileri başta olmak üzere sonuçlarını yorumlaması ve bilgilerinin güncellemesi amacı ile yılda bir defa eğitim yenilenmesi değerlidir.

Glukometre ile kan şekeri ölçümü bazı durumlardan etkilenebilmektedir. Anemide yalancı yükseklik görülürken ve polisitemide de yalancı azalma olabilmektedir. Hipoksi, düşük tansiyon arteriyel değeri, hipertrigliseremi ve paraproteinemilerde diğer yalancı azalma sebepleridir. 70 mg/dl'den daha düşük ve 500 mg/dl'den daha yüksek değerlerde yanlışla payı da yüksektir. Miadı geçmiş ölçüm çubukları, cihazın doğru kullanılamaması, standardı ve kalibrasyonu olmayan cihaz kullanımı hatalı sonuçlar için akılda tutulması gereken etkenlerdir.

2.1.12.4. Diğer Tanı Testleri

Pankreas beta hücre rezervini gösteren en iyi test C-peptid düzeyidir. Tip-1 DM rutinde yeri bulunmamaktadır. LADA veya Tip-1'in TİP-2'den ayrımında faydalı olan bu

test, insülin tedavisinin gerekli olup olmadığı kararı için tip-2 diyetbette yol gösterici olabilir. Plazma açık veya uyarılmış C-peptid düzeylerinin her ikisinde bu anlamda yarar sağlayabilmektedir. Aşırı kan şekeri yüksekliğinde ve kr. böbrek yetmezliğinde C-peptid seviyesi yanıltıcı olabilmektedir. Adacık otoantikorları Tip-1A diyabet tanısında, LADA veya MODY ayırımında yardımcı testlerdir.

Plazmadaki glikozillenmiş albümini gösteren fruktozamin, 1-3 hafta önceki glukoz seyrini yansıtır. HbA1c nin kullanımının kısıtlı olduğu gebelik gibi durumlarda kısa süreli glukoz seyrini değerlendirme faydalıdır. Fakat yeterli standardizasyonu yoktur.

2.2. Tip-1 Diyabetes Mellitus Tedavisi

2.2.1 Tip-1 DM Tedavi Hedefi

Tedavi ve takibi mutlak insülin yetmezliği üzerine temellenmiştir. Otoimmüniteye bağlı olarak veya çeşitli sebepler ile oluşan beta hücre kaybı sonucunda gelişmektedir. Kan glukozunu düzenlemek, gelişebilecek komplikasyonları önceden engellemek, gelişmiş komplikasyonların ilerlemesini durdurmak, fizyolojik olarak büyüme-gelişmenin devamını sağlamak, gebelerde maternal ve fetal komplikasyonları önlemek, enfeksiyonlara olan yatkınlığı, enfeksiyon sıklığını ve şiddetini azaltmak, daha uzun ve daha kaliteli yaşam tedavinin temel hedefleridir.

2.2.2 Tip-1 DM Hasta/Glukoz Takip Kriterleri

Hastalar 1-3 ay aralıklarla takip edilmelidir. Karşılaşılabilecek anlık problemler en kısa sürede çözümlenmelidir. Gelişebilecek hipoglisemi ataklarına dikkat edilmelidir. HbA1c için 3 ayda bir kontrol gereklidir. Beslenme rejimi ile ilgili olarak; tıbbi beslenme tedavisine uyum, karbonhidrat sayımına riayet, fiziksel aktivite miktarı-durumu her kontrolde mutlaka gözden geçirilmelidir. Yılda bir TSH bakılmalı ve tanı anında bütün hastalar, takiplerde ise GİS semptomlu hastalar Çölyak Hastalığı açısından taranmalıdır.

Sık hipoglisemik atakları olan ve hipoglisemiye algılayamayanlarda evde şeker takibi hayat kurtarıcıdır. Tüm Tip-1 DM'li hastaların üç öğün preprandiyal ve postprandiyal (2 saat sonra) kan şekeri ile takibi gereklidir. Uykurken hipoglisemi gelişimi şüphesi varsa ve sabah hiperglisemisi olanlarda saat 03:00 - 04:00'te kan glukozu ölçülmelidir. Sürekli ciltaltı glukoz takip sistemi (SCGTS) veya alarm programı da olan SCGTS yoğun insülin tedavisi alan Tip-1 diyabet hastalarında kullanılabilir. Klasik yöntemler ile günde 5-7 kan şekeri

değerine ulaşılabilirken, SCGTS ile 24 saatlik kan şekeri değerlerine ve kan şekeri eğrisine ulaşılabilir. Ulaşılan bu veriler ile daha detaylı planlama yapılması ve daha sağlıklı tedavi planı oluşturulması mümkün olmaktadır.

2.2.3. Tip-1 DM Tedavi Yaklaşımı

Yeni tanı alan Tip-1 diyabetli hastalarda sadece hiperglisemi varsa; Beslenme ve egzersiz programını düzenlenir, hiperglisemi nedenleri araştırılır ve tedavi edilir. Günlük total insülin dozu ayarlanır, bolus ve bazal insülinleri seçilir ve yoğun insülin enjeksiyonu (YİE), sürekli cilt altı insülin infüzyonu (SCIİ) gibi uygun tedavi protokolü belirlenir.

İlk kez tanı konulmuş Tip-1 diyabetli hastalarda hiperglisemiye ek olarak ketoz ve/veya ketoasidoz varsa; İlk olarak sıvı replasmanına başlanır. Ketosidoz protokolü uygulanır. Nutrisyon için plan çıkarılır. Eğer var ise Keton, Ketoasidoz varlığının nedenlerini araştırılıp ve uygun tedavi yaklaşımları belirlenir. Normal kan şekeri düzeyleri için çoklu doz veya SCIİ insülin tedavi seçenekleri belirlenir.

Önceden tanısı konmuş Tip-1 diyabetli hastalarda sadece hiperglisemi varsa; öncelikle hiperglisemi nedeni araştırılır, insülin miktarı ve/veya pratikteki uygulama hataları denetlenir, gıda alımı ve fiziksel aktivite kontrolü yapılır gerekli ise tedavi protokolü gözden geçirilir ve değiştirilir.

Önceden tanısı konmuş Tip-1 diyabetli hastalarda hiperglisemiye ek olarak ketoz ve/veya ketoasidoz varsa; Sıvı tedavisine başlanarak, Ketosidoz tedavisi protokolü uygulanır. Keton artışına neden olabilecek enfeksiyon ve benzeri diğer nedenler gözden geçirilir. İnsülin doz ve uygulama hataları kontrol edilir. Beslenme hataları irdelenir. Öncelikle normoglisemi sağlanır ve sonrasında çoklu doz insülin tedavisi veya sürekli cilt altı infüzyonu tedavisi protokollerinden uygun olana geçilir.

2.2.4. İnsulin Çeşitleri

Bazal insülinler, bolus İnsülinler, bifazik İnsülinler olarak üç ana başlık altında incelenebilirler.

2.2.4.1 Bazal

Gece uykudaki, açlıktaki ve öğün aralarındaki kan şekerini kontrol eder. Yaklaşık olarak günlük ihtiyacın %50'sini oluşturmaktadır. Kullanımda olan ve ülkemizde bulunabilen

insülinler şunlardır. NPH insülin orta ekilidir ve analoginsülinler ise uzun etkili insülinlerdir. Glargin (U-100), glargin (U-300), detemir ise insülin uzun etkili basal insülinlerdir. NPH İNSÜLİN 2-4 saatte etki etmeye başlar, klink pikini 4-10 saat sonra yaparken etkisi 10-16 saat sürer. Detemir insülin 1-4 saatte etki etmeye başlayarak 18-24 saat etkinliğini devam ettirir. Glargine (U100) 2-4 saatte etki etmeye başlar ve etkisi 22-24 saat sürerken, Glargine (U300) 3-4 saatte etki etmeye başlayarak etkinliğini 32-36 saat devam ettirir. Ülkemizde bulunmayan dekludek insülin 2-4 saatte etki etmeye başlayarak etkinliğini 40 saatten uzun devam ettirmektedir.

2.2.4.2 Bolus

Öğündeki günlük insülin ihtiyacının %10-20'sini oluştururlar ve postprandial şeker düzeyini kontrol ederler. Regüler-kısa etkili, analog-hızlı etkili insülinler olarak bulunmaktadır. Lispro, aspart, glulisin uzun etkili olan insülin çeşitleridir. Kısa etkili olan human regüler insülin 30-60 dakikada etki edip, 2-4 saatte pik değerine ulaşır ve 6-8 saat etkinlikleri devam eder. Hızlı etkili insülinler ise 5-10 dakikada etki gösterip 1-2 saatte pik değerine ulaşır ve 3-4 saat etki gösteriler.

2.2.4.3 Bifazik

Regüler ve NPH karışım insülin, analog ve analog protamin karışım insülinleri, analog ve dekludek formulasyon insülini olarak değişik oranlarda bir araya getirilerek kombine bifazik insülinler oluşturulmuştur. Regüler İnsülin %30-NPH İnsülin %70 oranı ile kullanılmaktadır. Aspart İnsülin -Protamin Aspart İnsülin kombinasyonu %30- %70 veya %50-%50 olabilmektedir. diğer bir seçenek Lispro İnsülin-Protamin Lispro İnsülin kombinasyonları ise %25-%75, veya %50-50 şeklindedir. Farklı klinik durumlarda farklı kombinasyonlar tercih edilebilmektedir. %30 aspart %70 dekludek insülin oranları ile analog-dekludek kombinasyonu da bulunmaktadır.

2.2.5 Tip-1 DM İnsülin Tedavisi Planlaması

Bu hastalarda öncelikle tıbbi beslenme tedavisine başlanmalıdır. Karbonhidrat sayımında diğer önemli adımdır ve egzersiz programı mutlaka düzenlenmeli ve uygulanması sıkı takip edilmelidir. Başlangıçta çoklu doz insülin (bazal-bolus) tedavisi için 0.6-0.8 İÜ/kg/gün olarak toplam insülin dozu hesaplanır. Toplamdaki insülin dozunun %40-50'si belirlenir ve bu doz üçe bölünerek regüler-kısa etkili veya analog-hızlı etkili olarak üç öğünde verilir. Toplamdaki dozun yaklaşık %50-60'ı hesaplanarak uzun etkili analog veya

NPH olarak verilir. Analog insülinler günde tek doz veya sabah akşam olmak üzere 2 doz olarak verilebilirken, NPH günde 2 kez sabah akşam olarak verilmektedir. Bazal-bolus formülasyonu Tip-1 DM tedavisinde esastır. Çeşitli faktörler nedeni ile çoklu doz insülin tedavisi uygulanamayacak zorunluluk durumlarında bifazik insülinler uygulanabildiği gibi hızlı etkili analog-degludek kombinasyonu da reçete edilebilir.

2.2.5.1: Tip-1 DM İnsülin Tedavisi İlkeleri

Bazal olanlar açlık şekerini kontrol ederken bolus insülinler tokluk kan şekerini kontrol eder. Buradan hareketle açlık kan şekeri için bazal, tokluk kan şekeri için bolus insülin dozu ile düzeltmeler yapılmalıdır. Akut hiperglisemi gibi özel durumlar dışında bir öğündeki bolus insülin değişimi 2 ünitenin üstünde olmamalıdır. En az üç günlük kan şekeri takibinden sonra insülin doz ayarı yapılmalıdır. Mutlaka hiperglisemiden önce hipoglisemik atak varlığı dikkatle tespit edilmelidir. AKŞ 80 mg/dl'den daha düşük ise bu durumda bolus insülin azaltılmalıdır. İlk kez tanılanan Tip-1 DM'de kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra da dinamik takibe devam edilmelidir. Kan şekeri düzene girdikten iki hafta ile bir ay arasında insülin reseptör duyarlılığındaki artışa bağlı olarak yeniden doz düzenlemesinin gerekebileceği unutulmamalıdır. İnsulin ihtiyacı ne kadar azalırsa azalsın mümkünse bu dönemde insülin tedavisine devam edilmelidir. Glukagon yoğun insülin tedavisi başlanan her hastaya verilmeli ve hasta yakınlarına da glukagon ile ilgili eğitim verilmelidir.

2.2.5.2: Bazal-Bolus (çoklu doz) Tedavisi Kriterleri

Değişken yaşantı düzenine sahip olan hastalarda, çocuklar ve gençler gibi karbonhidrat ağırlıklı beslenme eğilimi olanlarda, tedavi planı gereğince karbonhidrat sayanlarda hiperglisemik akut atak gelişmesi durumunda analog-hızlı etkililer bolus insülin olarak tercih edilmelidir. Daha az ağırlıklı olarak karbonhidrat tüketenlerde, ortanca yaş üstündekilerde regüler kısa etkili olanlar tercihen kullanılabilir. Ani kan şekeri düşüşleri çok sıkı şekilde takip edilmeli ve bu hastalara karbonhidrat sayımı ile ilgili ciddi eğitimler verilmelidir. Eğer bir hastada oynak Tip-1 DM var ise ve bazal insulinin dozu ikiye bölünerek 12 saat ara ile verilmelidir. Aynı durum dozun toplamda 0.5 İÜ/ kg/gün üzerine çıkması gibi bir durum söz konusu olduğunda da geçerlidir ve yine doz ikiye bölünerek verilmelidir. Tip-1 DM gebelerde diğer insülinler de kullanılabilir olmasına rağmen orta ve kısa etkili NPH ve kristalize olanlar tercihen kullanılmalıdır.

2.2.5.3: Diğer Tedavi Yöntemleri

Metformin tedavisinin verilmesi ile insuline olan ihtiyacın daha az olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber, bu yönde Bakanlığımızın veya FDA'in onayı bulunmamaktadır. Metformin tedavisi obezlerde ve yüksek insülin direncine sahip Tip-1 DM'lilerde böbrek fonksiyonlarının anormal olmaması durumunda verilebilmektedir. Tip-1 diyabette SGLT-2 inhibitörleri kullanılabilmekle birlikte, keton sayısını arttırma eğilimi sebebi ile karşı çıkan görüşler de vardır. Bu kullanım endikasyonu ulusal ve uluslararası onay henüz alamamıştır. Tip-1 DM'de GLP-1 analoglarının kullanılması ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır ancak bu ilaç kullanım için onay almamıştır. Benzer durum DPP-4 inhibitörleri içinde geçerlidir.

2.2.6: İnsülin Pompa Tedavisi

Gebe olan veya gebelik planlayan Tip-1 diyabet hastalarına uygulanabilir. Ayrıca kan şekeri seviyesinin daha stabil olmasını isteyen bu konuda ve karbonhidrat sayımı konularında dikkatli ve titiz davrananlara uygulanması önerilmektedir.

2.2.6.1: İnsülin Pompa Tedavi Planlaması

Tip-1 DM'de infüzyon tedavisine daha önce uygulanmakta olan total doz %15-25 oranında azaltılarak başlanır. Bu azaltma ile hesaplanan insülin pompası total günlük başlangıç dozunun (TGBD) %50'si basal %50'si bolus olarak ayrılır. Bazal insülin dozu yemek öğün zamanlamaları, gece ve uyku zamanlamaları gibi 24 saatlik yaşam planı göz önünde bulundurularak ayarlanır.

Gündüz verilen bazal insülin düzeyi geceye göre %10 daha yüksek tutulmalıdır. Gündüz stres varlığı ve sempatik aktivite bu farklılığa sebep olmaktadır. Genellikle gecelerin ikinci yarısındaki insülin daha fazla olması gerekirken, gecenin ilk yarısı bazal insülini daha düşük olmalıdır. Bolus total başlangıç dozu; ana öğünlerde ve ara öğünlerde oluşan karbonhidrat/insülin oranına bağlı olarak hastanın öğünde aldığı karbonhidrat miktarına göre planlanır.

İnsülin pompa tedavisinde yeterli düzeyde eğitim verilmesi elzemdir. Bu eğitim verilmediğinde kan şekeri regülasyonunda bozulma olabilmektedir. Bununla birlikte kateterin tıkanmasına veya kırılmalarına bağlı hiperglisemik ataklar ile karşılaşılabilir. Kilo alma bir diğer yan etkisidir.

2.2.7.İnsülin ile İlgili Temel Bilgiler

Açılmış insülin kartuş ve flakonları oda ısısında muhafaza edilerek 30 güne kadar kullanılabilir. Açılmamış flakonlar ve insülin kalemleri sürekli soğuk zincir kurallarına uygun olarak +4°C de muhafaza edilmelidir. Karın, uyluk, kol ve kalça deri altı dokusu insülin enjeksiyonu için uygun bölgelerdir. Enjeksiyonun yapılacağı bölge kişisel özelliklere göre farklılık gösterebilir. Bu bölge belirlenirken kişinin beden yapısı, kullanılmakta olan insülin türü ve enjeksiyonun kaç kez yapılacağı, kişisel el becerisi gibi parametreler göz önünde bulundurulur. Aktif kullanılan kas bölgelerine enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Örnek olarak kol kuvvetine bağlı çalışanların kollarına enjeksiyon yapmaması uygun olacaktır. Uygun enjeksiyon bölgeleri dönüşümlü olarak kullanılmalı ve aynı bölgede aynı yere sık enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Aynı anda vücudun iki yarısı ve ekstremiteler arasında dönüşümlü enjeksiyon yapılmalı ve enjeksiyon yapılan yerler arasında en az bir santim mesafe olmasına dikkat edilmelidir. Bu şekilde aynı bölgeye enjeksiyon ile oluşabilecek lipohipertrofi ve lipoatrofiden kaçınmak mümkün olur. Lipohipertrofi gelişmesi kan şekeri kontrolünü bozan önemli nedenlerden biridir. Dönüşümlü enjeksiyon, kısa iğnelerin tercih edilmesi ve iğnenin tek bir kez kullanımı lipodistrofiden kaçınılmasını sağlar. Çocuklarda 6 mm altında iğnelerin yetişkinlerde ise 8 mm altındaki iğnelerin kullanımı daha uygundur. 4 mm iğneler obezler dahil olmak üzere yetişkinlerde deri kıvrım yöntemi olmaksızın uygulanabilir. Gebeler tüm bölgeleri kullanabilmelerine rağmen, karın bölgesinin kullanımı pratik değildir. Gebe için karın bölgesinin kullanım mecburiyeti oluştuğunda mutlaka deri kıvrımı yöntemi ile enjeksiyon yapılmalıdır.

2.2.8. Sürekli Ciltaltı Glukoz Takip Sistemi (SCGTS)

Gün boyunca sürekli olarak cilt altındaki doku sıvısından kan şekeri ölçen ve kayıt altına alan sistemlerdir. Üç ana parçadan oluşur; cilt altındaki glukoz düzeyini ölçen sensör, bu veriyi aktaran ara parça transmitter ve terminalde bir okuyucu bulunmaktadır. Günlük ölçüm sayısı 288-720 arasındadır. İki tipi mevcuttur. Çoğunlukla kullanılan, anlık ölçüm yaparak bunu ekranında gösteren ve eşik değerler dışını alarm ile bildiren tipidir. (Real-time CGM) Bu tipte ülkemizde kullanılan modellerin gün içerisinde iki kez kapiller kan şekeri ile kalibrasyonu gereklidir. İkinci tip sistemde ise okuyucu sensöre yaklaştırılıp tarandığında önceki 8 saate ait kan şekeri değerlerini verir. (Intermittently viewed CGM) Otomatik alarm vermez ve kalibrasyon gerekmez. Bu sistemler oynak kan şekeri değeri olanlar için, hipohiper glisemik atakları sık olanlar için, yüksek dozda insülin kullananlar için, günlük fiziksel

aktivitesi kan şekerini ciddi olarak etkileyenlerden gönüllü olarak sistemi kullanmak isteyenler için uygundur. Gebelerde ve diyabetlilerde prekonsepsiyonel kullanımına ait onay olmasa da çalışmalar yararlı olabilecekleri yönündedir.

2.2.9: DM Tedavisinde Yeni Kavramlar

Hedef Aralıkta Geçirilen Zaman (Time in Range): Bir gün içerisinde hasta bireyin hedeflenen glukoz aralığında geçirdiği zamanı tanımlamaktadır. Hedeflenen glukoz aralığı genellikle 70-180 mg/dl olarak kabul görmektedir.

Hipoglisemik zaman oranı: Yirmidört saat içerisinde hedef kan şekeri değeri alt sınırının altında geçirdiği zaman aralığını tanımlamaktadır. Düzey-1 ve düzey-2 olarak sınıflanmıştır. Düzey-1'de kan şekeri 70-54 mg/dl iken düzey-2'de, 54 mg/dl'nin altındadır. Benzer şekilde hiperglisemi oranında şahsın gün içinde eşik değerin üzerinde geçirdiği süreyi tanımlamaktadır. Kan şekerinde hedef üst sınır 180 mg/dl'dir.

2.3 Tip-2 DM Tedavisi

Bütün diyabetliklerin %90'ında Tip-2 diyabet görülmektedir. Prediyabetik dönemi oldukça uzun sürmektedir. 5-15 yıl süren bu dönem asemptomatik olarak geçirilmektedir. Prediyabetik dönemde farklı komplikasyonlar gelişebilmektedir, makroanjipatiler öncelikli gelişen komplikasyonlardır. Yüksek riskli bireylerde amaç, Tip-2 DM gelişmesinin önüne geçmektir. Tip-2 DM tedavisinin en can alıcı noktası hastalığın değil hastanın tedavi edilmesi ve tedavinin kişiye özgü olarak planlanmasıdır.

2.3.1 Prediyabet Tedavisi

Açlık kan şekeri 100 - 125 mg/dl arasında ise BAG , 75 gr OGTT 2. saat glukozu 140-199 mg/dl arasında ise BGT ve HbA1c %5.7-6.4 arası ise prediyabet tanısı konulur ve tedaviye başlanır. Tedavide yaşam tarzı değişikliği ilk hedeftir ve vazgeçilmez tedavi yaklaşımıdır. Medikal yaklaşımla yaşam tarzı değişikliğini kompanse etmek mümkün değildir. Yaşam tarzı değişikliğinin, kan şekeri üzerine değil, diğer tüm komplikasyonlar ve de risk faktörleri için de olumlu etkisi vardır. Her muyenede mutlaka vurgulanmalı ve hasta yaşam tarzı değişikliği için ikna edilmelidir. Beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite hastaların bireysel özellikleri dikkate alınarak kişiselleştirilerek planlanmalıdır. Amaç 6 ayda %5-10 kilo verilmesinin sağlanmasıdır. Öncelikle ulaşılabilir hedefler saptanmalı ve bu hedefler; Kalori alımının azaltılmasını, yağ alımının azaltılmasını, fiziksel aktivitenin

artırılmasını mutlaka içermelidir. 3 ay içinde yeniden değerlendirme yapılmalı ve gerekli değişiklikler vurgular yapılmalıdır. Bu süreçte; %5-7 kilo kaybı, LDL'nin < 100 mg/dl yüksek dansiteli lipoprotein > 40 mg/dl, tansiyon değerinin < 130 / 80 mm/Hg, açlık kan şekeri < 100 mg/dl, 2. Saatte ölçülen tokluk kan şekeri < 140 mg/dl olması temel tedavi hedefleridir. Hedeflere ulaşıldığında, davranış biçimindeki değişiklikler kalıcı olacak şekilde güçlendirilmeli ve yıllık kontroller yapılmalıdır. Eğer tedavi uyumu yoksa ve yaşam tarzı değişikliği ile hedeflere ulaşılamıyorsa, yaşam tarzı değişikliği sağlandıktan sonra metformin 250-500 mg 2 kez/gün, öğün sonrasında içilecek şekilde başlanır. Zamanla 1500-2000 mg'a kadar çıkılır. Bu klinik etkin dozdur ve haftada veya 2 haftada bir doz artırılarak bu doza ulaşılmalıdır. Hastanın tolere edebilmesine için doz ayarlanmaktadır. Metformin BAG ve BGT'nun yanı sıra; HbA1c %6'nın üzerinde ise, tansiyon ve trigliserit yüksekliği var ise, yüksek dansiteli lipoprotein düşük ise ve birinci dereceden yakınlarında DM var ise obez ve 60 yaşın altında ise başlanmaktadır.

HbA1c'nin erişkinlerde %7'nin altında, ileri yaşlarda ve kardiyovasküler risk taşıyan grupta ise %7.5-8 bandında olması hedeflenir. Sabah açlık veya preprandiyal kan şekeri 80-130 mg/dl arasında olması vasküler komplikasyonları azaltır. Oynak kan şekeri profili ve hipoglisemik ataklar özellikle kardiyovasküler hastalığı olanlarda mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Oynak kaynak şekerinin stabilizasyonu temel hedef olmalıdır

2.3.2 Tip-2 DM Tedavisinde Kullanılan Oral Antidiyabetikler

2.3.2.1 Metformin

Tip-2 DM'de klinik insülin direnci varlığında kullanım endikasyonu olan biguanid sınıfı oral antidiyabetiktir. Kullanımında hipoglisemi sıklığının azalması, kardiyovasküler olumlu etkileri ve halen üzerinde çalışmaların devam ettiği olası antineoplazik etkisi en önemli avantajları ve faydalarıdır. Gaz, şişkinlik, ishal, metalik tat, B12 eksikliği gibi GİS yan etkileri olabilirken nadir olarak da; doku perfüzyonunun bozulmasına bağlı laktik asidoz gözükülebilmektedir. eGFR 30 ml/dk altında ise metformin kontrendikedir. eGFR 30-45 ml/dk aralığında yarım doz verilebilirken, kr. alkolizm, karaciğer patolojileri, kr. akciğer patolojilerinde, büyük cerrahi müdahale durumlarında, gelişmiş sepsis durumunda veya herhangi bir neden ile doku perfüzyonu azalmış ise kontrendikedir. Akut miyokard infarktüsünde kontrendike olmasına rağmen akut dönem sonrası verilebilir. Damar içine radyoopak kontrast madde enjeksiyonu ile radyolojik görüntüleme yapılacak ise en az 2 gün

önce kesilmelidir. İşlemin 24 saat sonrasında tekrar başlanabilir. Günlük maksimum 2550 mg tok karnına kullanılmaktadır.

2.3.2.2 Pioglitazon

Glitazon grubu Tip-2 DM de kullanılan antidiyabetik ilaçtır. PPAR-gama üzerinden insülin ve yağ metabolizmasında görevli enzimleri ve taşıyıcı protein molekülleri etkileyip insülin direncini azaltmaktadır. Kardiyovasküler olaylarda sekonder, stroke da primer koruma sağlayan ilaç bu hastalıkların riskinde de azalma sağlamaktadır. NASH seyrinde gerileme, daha az hipoglisemie, sürdürülebilir etkinlik diğer olumlu yönleridir. Kilo alımı, sıvı tutulması, osteoporotik fraktürlerde artış, maküler ödem gibi yan etkileri olan ilaç, kalp yetersizliği, mesane ca, gebelik durumlarında kontrendikedir. 15- 45 mg/gün dozunda kullanılabilen ilacın maksimum dozu 45 mg/gün'dür. 15, 30, 45 mg tb şeklinde ticari formları mevcuttur ve yemeklerden bağımsız olarak kullanılmaktadır.

2.3.2.3 Akarboz

Alfa Glukozidaz İnhibitörü grubundan postprandial hiperglisemide kullanılan ilaçtır. Barsağın fırçamsı yüzeyindeki alfa-glukozidazlar için kompetitif inhibitör sonucunda, kompleks yapıli karbohidratların emilimini geciktirerek etki etmektedir. Gastrointestinal semptomlar, aşırı gaz artışı gibi yan etkileri vardır, kilo artışına sebep olmamaktadır. Hamilelerde, böbrek yetmezliği olanlarda, anemiklerde, karaciğer yetmezliği olanlarda ve enflamatuvar barsak hastalığı olanlarda ise kontrendikedir. 50 – 100 mg tablet şeklinde ticari formları bulunan ilacın doz aralığı 25-300 mg/gün'dür. İlk gün akşam yemeğinin başlangıcında ilk lokma ile 25 mg, olarak başlanır, sonraki iki üç günde sabah, öğle, akşam olmak üzere yemeğın başlagıcında 50 mg verilir ve idame tedavisi 3x1 100 mg olarak düzenlenir.

2.3.2.4 Glinidler

İnsülin Salgılatan kısa etkili ilaçlardır. Nateglinid, Repaglinid etken maddesini içeren formları bulunmaktadır. Tip-2 DM' de postprandial hiperglisemide kullanılmaktadır. Beta hücrelerinde salınımı arttırarak etki göstermektedir. Hipoglisemiye sebep olabildiği gibi, kilo alımına da yol açabilmektedir. Esnek öğün zamanlamasında kullanıma uygun olması en

büyük artırlarındandır. Tip-1 DM, karaciğer yetersizliği, gebelik durumlarında kontrendike olan ilaçlardır. Repaglinid 0.5-1 mg tablet formları bulunan doz aralığı 0.5-4 mg olan ve ana öğünlerde yemeklerden hemen önce 3 kez alınan ilaçtır. Günlük maksimum doz 16 mg dır ve hasta öğün atlarsa ilacını almamalıdır. Nateglinid ise 120 mg tablet formunda günlük dozu 60 – 120 mg olan ana öğünlerde yemeklerden önce 3 kez alınan ve maksimum dozu 360 mg olan kısa süre etkili insulin salgılatan ilaçtır.

2.3.2.5 Sülfonilüreler

Uzun ve orta etkili insülin salgılanmasını sağlayan ilaçlardır. Glibenklamid, Gliklazid MR, Glimepid, Glibornurid, Glipizid etken maddelerini içeren formları mevcuttur. Tip-2 DM de kullanılmaktadırlar. Güçlü ve hızlı etkinlik, mikrovasküler riskte azalma en önemli klinik yararlarıdır. Kan şekeri düşüklüğü, kilo artışı, karaciğere toksik etki, seyrek olsa da görülebilen alerjik reaksiyonlar en sık yan etkileridir. Tip-1 DM, hamilelik, cerrahi girişimlerde, ciddi enfeksiyon durumlarında, travmalarda, stres varlığında, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontrendike olan ilaçlardır. Glipizid MR formu 2.5-5-10 mg tablet formları bulunan, etkin doz aralığı 2.5-5mg olan aç karnına 1 ya da 2 kez alınanan ilaçlardır. Günlük maksimum dozu 20 mg'dır ve ekileri 12-24 saat sürmektedir. Gliklazid 80 mg tablet formu bulunan etkin doz aralığı 80-320 mg, maksimum dozu 320 mg olan ve aç karnına 1 ya da 2 kez alınan ilaçtır. 12-18 süren etkileri mevcuttur. Gliklazidin modifiye kontrollü salınım gösteren 30 mg formu da mevcuttur. 30-120 mg etkin doz aralığı olan, maksimum 120mg/gün aç karnına 1 ya da 2 kez kullanılan bu ilaç 24 saat etkinlik göstermektedir. Glimepid ise 1-2-3-4 mg tablet formları bulunan etkin doz aralığı 1- 6 mg, maksimum dozu 8 mg/gün olan aç karnına 1 ya da 2 kez kullanılan ve etki süresi 24 saat olan ilaçtır.

2.3.2.6. DPP4 inhibitörleri

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri dolaşımdaki inkretin hormonların yıkımını önleyerek glukagon benzeri peptid-1'in etki süresini uzatır. Sitagliptin, Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin gibi formlar mevcuttur. Kiloya nötr etki, düşük hipoglisemi riski önemli avantajlarıdır. Kronik renal yetmezlikte linagliptin kullanımı mümkündür. Kesin olmasa da, immünolojik cilt yan etkileri, akut pankreatit, saksagliptin kullanımında kardiyak yetmezlik nedenli hastaneye yatışta artış en önermli yan etkileridir. Akut ve kronik pankreatit varlığında veya akut pankreatit geçirmiş olanlarda bu ilaçların kullanımı kontrendikedir. Tip-1 diyabetiklerde, 500 mg/dl üzerinde trigliserid düzeyinin varlığında ve

kolelitiazis, durumlarında dikkatli kullanılmalıdır. Sitagliptin 100 mg tablet formları bulunan etkin dozu ve maksimum dozu 100 mg olan aç veya tok günde 1 kez kullanılan ilaçtır. Vildagliptin 50 mg tablet formları bulunan etkin doz aralığı 50-100 mg, maksimum dozu 100 mg/gün olan sabah ve akşam bir kez alınan ilaçtır. Saksagliptin 2.5 ve 5 mg tablet formlarında etkin ve maksimal dozu 5 mg aç veya tok günde 1 kez kullanılan ilaçtır. Linagliptin ise 5 mg tablet formu bulunan 5mg etkin ve maksimum dozu olan yemeklerden bağımsız günde 1 kez kullanılan preparattır.

2.3.2.7 SGLT-2 İnhibitörleri

Dapagliflozin, empagliflozin etken maddesi içeren Tip-2 DM’de kullanılan ilaçlardır. Proksimal tübüllerde SGLT2’yi inhibe ederek, renal glukoz geri emilimini azaltarak etki etmektedirler. Glukozürik ajanlardır. Nadir hipoglisemik atak, tansiyon değerinde kısmi düşüş, kalp-damar hastalığı olanlarda yeni atak ve mortalite oranında düşüş, kısmen kilo kaybı gibi klinik faydaları vardır. Ürogenital enfeksiyonlar, idrar çıkışında artış, volüm azalması, ketoasidoz riskinde yükselme gibi yan etkileri vardır. Böbrek yetmezliği olanlarda, hipotansif hastalarda, Tip-1 DM’de, diyabetik ketoasidozda, 18 yaş altı ve 75 yaş üstü bireylerde kontrendikedir. Bu ilaçlar eGFR <60 ml/min/1.73 m² altındaki hastalarda önerilmemektedir. Dapagliflozin 10 mg ve Empagliflozin 10-25 mg dozunda GFR 60 üzerinde ise kullanılmaktadır.

2.3.2.8 GLP-1 Reseptör Agonistleri

İnsülin salgısını glikoza bağımlı olarak artıran, glukagonu baskılaması sonucu hepatik glikoz üretimini azaltan, GİS’de gastrik boşlamayı geciktiren ve oluşturduğu doyumluk hissi ile beslenmeyi azaltan moleküllerdir. Nadir hipoglisemik atak, kalp-damar hastalığı olanlarda yeni atak ve mortalite oranında düşüş, kısmen kilo kaybı gibi klinik faydaları vardır. Pankreatit, GİS yan etkileri ve deney hayvanlarında gösterilen C hücre hiperplazisi önemli yan etkileridir. Glp-1 mimetik etkili eksanatide 5-10mg hazır kalem formu bulunan 5-20 mg doz aralığında kullanılan ve maksimum dozu 2x10 olacak şekilde sabah ve akşam yemeklerden önce, subkutan uygulanan ilaçtır. liraglutide; glp-1 analogudur, 0.6-1.2-1.8 mg hazır kalem formları bulunan, 0.6-1.8 mg doz aralığında maksimum günde 1.8 mg tek doz yemeklerden bağımsız olarak cilt altına enjekte edilen preparattır. dulaglutide ise GLP-1 analogu 0.75 -1.5 mg hazır kalem formları olan 0.75-1.5 mg dozunda maksimum 1,5 mg dozda haftada bir subkutan kullanılan ilaçtır. Tip 2 diyabet tedavisinde GLP-1 ve analog

bazal insülin formulasyonları kullanılabilir. Bunların tek doz olarak kullanılması avantajlarıdır. Bazal insülin ve GLP-1 analog kullanım endikasyon ve kısıtlamalarına sahiptirler. Degludek insülin + liraglutid veya insülin glarjin + liksisenatid kombinasyonları mevcuttur. Subkutan kullanılacak şekilde üretilmektedirler.

2.3.3 Tip-2 DM ilaç tercihlerinde önemli noktalar

Tüm basamaklarda yaşam tarzı değişikliği desteklenmeli kalıcı olması için önlemler alınmalıdır. Diğer ilaçlar ile kombine edilen akarboz her aşamada kullanılabilir. Kan şekeri hedefleri yakalanan Tip-2 DM hastalarında izleme devam edilmeli ve gerekiyorsa doz ayarlaması-azaltılması için önceki aşamalara dönülmelidir. Beta hücre kaynağı göstergesi durumunda olan C-peptit düzeyleri, kan şekeri yüksekliğinden ve glukoz toksisitesinden olumsuz anlamda etkilenebilmektedir. Yüksek kan şekeri düzeylerinde artmış C-peptid seviyesi tedavi cevabını değerlendirirken anlamlıdır. Eğer C-peptid 0.5 ng/ml altında olacak şekilde düşük ise tedavi şekli insülin olmalıdır. GLP-1 agonistine eklenen bazal insülin kombinasyonu tedavide bir seçenektir ve maksimum 3 ay sonunda %8'in altına inmeyen A1c değeri bir soraki basamağa geçiş için yeterli bir sebeptir. OAD ile etkin tedaviye rağmen, %10 üzerinde persiste eden A1c değeri insülin tedavisine başlamak için endikasyon oluşturur. Hastaların bazılarında insülin rezistansı daha belirgin olabilmektedir ve bu hastalarda pioglitazon iyi bir tedavi seçeneğidir. Pioglitazon kardiyak yetmezliği olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu göz önünde tutularak kullanılmalıdır. kardiyak yetmezlikli bireylerde SGLT2 iyi seçenekken, geçirilmiş vasküler patoloji hikayesi olanlarda yeni patolojiler için koruyucu etkilerinden dolayı SGLT-2 inhibitörleri GLP-1 agonistleri değerlendirilmelidir. Renal filtrasyonda azalma, protein kaçağı gibi semptomları olan böbrek hastalığı olanlarda ilk tercih SGLT-2 grubu olsa da GLP1 RA'da tercih edilebilmektedir. Aşırı kilolularda ilk tercih GLP1 RA iken, SGLT-2 inhibitörleri de ağızdan kombinasyonlarda kullanılabilir. Bu iki grubunda kilo vermeye katkısı bulunmaktadır. ilaç seçiminde kişiye özel sistemik etkiler ve maliyet göz önünde bulundurulur. İnsülin başlandığında metformin kullanımına devam edilmeli, kullanımı yoksa kontrendikasyonlar dışlanarak başlanmalıdır. Çoklu tedavi kullanmakta olan hastalarda metformin haricinde en çok bir OAD kullanılmalıdır. GLP-1RA ve bazal insülin kombine tedavileri, kilolu ve insülin gerekliliği olanlarda enjeksiyondaki sıklığı azaltarak tedavi konforunu artırmaktadırlar. Her durumda insülin enjeksiyon yerleri gözlemlenmelidir.

Tablo-3: Tip-2 D.M. Tedavi Yaklaşımı

Hba1c	Beta rezervi (C-peptidng/ml)	Tedavi Planı	Diğer Tedavi Seçenekleri				
<8	yeterli	metformin	Yaşam tarzı değişikliği				
8-10	Yeterli	İkili Kombinasyon + Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA
>10	Yeterli	Üçlü Kombinasyon + Metformin					
	Sınırdan	Bazal İnsülin kombi + Metformin					
	Yetersiz	Çoklu Doz İnsülin Kombinasyonları +Metformin	Miks insülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü		Bazal/Bolus, Bazal + plus Koformilasyon insülin		DPP4, SGLT 2GLP 1

2.3.4 Tip-2 DM İnsülin Tedavi İlke ve Planlaması**2.3.4.1 Tedavi İlkeleri**

İnsülin tedavisine başlamak gerektiğinde, bu hastalara hipoglisemik durumu anlayabilmeleri ve gerektiğinde tedavi edip önlem alabilmeleri için aydınlatıcı eğitim verilmelidir. Bu eğitim doz ayarlamalarını da kapsamalıdır. Kardiyak yetmezliği olanlarda insülin, glitazon grubu ile kombine olarak kullanılmamalıdır. İnsülin kullanımı sonucunda hedef kan şekeri tutturulduğunda, kan şekeri takibine devam edilmelidir. Böylelikle %50 civarında görülen hipoglisemi atakları tanınarak, gerektiğinde doz azaltılabilir.

İki OAD kullanımı ile kan şekeri regülasyonu sonrasında, HbA1c değeri 3-6 ay sonra bile %7.5 üzerinde olan hastaların tedavi protokollerine ek bir OAD veya bazal insülin eklenmesi gereklidir.

2.3.4.2 Bazal İnsülin Tedavisi Planlama

Bazal insülin Tip-2DM'de ilk etapta tercih edilmesi gereken ilaçtır. Bu ilaçlardan Glargine U100-U300 ve detemir NPH'a göre daha avantajlıdır. Uzun etki süreleri ve pik değerinin az görülmesi bu avantajı sağlamaktadır. 0.2-0.4 IU/kg/gün tek doz halinde uygulanan pozolojiye sahiptir ve gerekli olması durumunda doz 2 keredede uygulanabilmektedir. Doz ayarlaması-değişimi üç günde bir yapılır ve açlık kan şekeri değeri 180 mg/dl üzerinde ise 2 IU'yi aşmayacak şekilde doz artırılır. Haftalık doz değişimi iki ile sınırlı olmalıdır. Herhangi bir kan şekeri değeri 70 mg/dl'den düşük olursa veya hipogliseminin klinik belirtileri görülür ise doz azaltılmalıdır.

2.3.4.3 Hazır Karışım İnsülin Tedavisi Planlama

0.2-0.4 IU/kg/gün dozunda ikiye bölünerek kullanılır. Analog hazır karışım insülinde toplam doz ikiye bölünerek, %50-%50 sabah-akşam veya %30 sabah-%70 akşam olacak şekilde doz ayarlanabilir. Hazır karışım human insülin kullanımında ise toplamın %60-70'i sabah, %30-40'ı akşam öğünden önce olacak şekilde doz ayarlanır. Hipoglisemik atak ve hastanın vücut kitle endeks değişimlerine her kontrolünde mutlaka dikkat edilmelidir. Bazal-bolus tedavisi için uygun olmayanlarda 3 kez/gün pozolojisi ile karışım insülin kullanılabilir.

2.3.4.4 Kombinasyon Tedavisi Planlama

Postprandial kan şekeri yüksekliğinde gerekli olması durumunda bütün öğünlerde glinid gibi kısa etkili ve salgılatıcı veya sadece kısa etkili insülin tedaviye dahil edilebilir. OAD - kombine bazal insülin veya metformin ile tedaviye başlanmasından sonra uygun dozun 2-3 ay süre ile kullanılmasına rağmen HbA1c değeri %7.5 üzerinde kalmaya devam ediyor ise iki kez karışım veya çoklu doz insülin uygulamasına geçilebilir. Bazal- bolus veya çoklu doz karışım kullanımı esnasında DPP-4'ler hariç oral insulin salgılatıcılar kesilmelidir.

2.3.4.5 Yoğun İnsülin Tedavisi Planlama

Komplikasyonların eşlik ettiği insülin rezervi ileri derecede azalmış hastalarda tercih edilmelidir. Tokluk glukozu bolus kısa etkili insülinler ile, açlık kan glukozu uzun etkili bazal insülinler ile kontrol altına alınmaktadır. Hipogliseminin tanınabilmesi, önlebilmesi ve tedavisi için, tekrarlayan, detaylı eğitimler her zaman gereklidir. Karbonhidrat sayımının yanında insülin için düzeltme faktörü de hastalara öğretilir. Bu eğitimler ile hipogliseminin azaltılması ve yaşam esnekliği, kalitesi hedeflenmektedir. Şeker regülasyonu tam olarak sağlanana kadar doz arttırılır ve hipoglisemi ve kilo artış riski göz önünde bulundurulur.

2.3.5 Tip-2 Diyabette Obezite Tedavisi

2.3.5.1 Obezitede Medikal Tedavi

Günlük kaloringin harcanan kaloriye göre ayarlanması ve gerekli ise kısıtlanması, fizik aktivasyonun mutlaka artırılması ve davranışlarda kalıcı değişikliğinin sağlanması amacı ile psikojenik yardım verilmesi gereklidir. Farmakolojik tedavide en etkin ajan liraglutiddir ve 3 mg/gün kullanılır. İkinci seçenek orlistat kullanılabilir. Hipoglisemik açıdan düşük riskli olan; DPP4 inhibitörleri, metformin, SGLT2 inhibitörleri, akarboz, GLP1 reseptör agonistleri, pioglitazon gibi ajanların seçilmesi hipoglisemiye bağlı kilo alımının önlenmesi için özellikle önemlidir. Kilo artışı yapan antidiyabetik veya diğer kullanılması gereken ilaçlardan mümkün mertebe kaçınılmalıdır.

2.3.5.2 Obezitede Cerrahi Tedavi

Doğru medikal tedavi yaklaşımları ile uzun süreli tedaviye rağmen kalıcı kilo kaybı ve komorbiditelerinde düzelme olmayan, VKİ 40 kg/m² ve üzerinde olan hastalarda tercih edilmektedir. VKİ 35'in üzerinde olup tedavide başarısızlık söz konusu ise yine cerrahi yöntemler seçenek olarak düşünülebilir. 35'in altında vücut kütle endeksinde sahip olanlarda bariatrik cerrahi yönünden yeterli veri bulunmamaktadır. Postoperatif medikal ve psikososyal komplikasyonlar ile ilgili cerrahi öncesi hastaya mutlaka detaylı bilgilendirme yapılmalı ve psiko-mental olarak cerrahi için hazır olduğuna kanaat getirilenler için operasyon kararı alınmalıdır. Operasyon tam teşekküllü hastanelerde yapılmalı ve ameliyat sonrası hastalar ömür boyu en az yılda bir kez kontrol edilmelidir. Cerrahi sonrası kalıcı davranış değişiklikleri kazandırılması elzemdir. Sleeve gastrektomi, gastrik bant, Roux en Y cerrahisi bypass cerrahisi en sık uygulanan bariatrik cerrahi yöntemleridir. Dumping sendromu, emilim bozulmasına bağlı mineral, vitamin eksiklikleri ve osteoporoz, sıklıkla görülen hipoglisemiler cerrahi sonrası en çok karşılaşılan olumsuzluklardır.

2.4 Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz

2.4.1 Temel İlkeler

Diyabet gelişiminin önlenmesinde, tedavisinde ve komplikasyonların gelişiminin önlenmesi, geciktirilmesi ve tedavisinde Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) ve egzersiz tedavinin olmazsa olmaz ana parçasıdır. Prediyabet veya diyabetik hastalarda beslenme tedavisi tercihen diyabet diyetisyeni tarafından düzenlenmelidir. Bu düzenlemede VKİ, beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite durumu, medikal tedavi, tahlillerin durumu, hayat

tarzı değişikliğine isteklilik göz önünde bulundurulmalı ve beslenmenin bireyselliği ilkesine göre hareket edilmelidir. Besin alımı bireysel alışkanlıklar göz önünde bulundurularak 2-3 ana öğün ve 2-4 ara öğünlere dağıtılarak yapılır. Karbonhidrat alımı; en az 130gr/gün olacak şekilde günlük enerji gereksiniminin %45-65'i, posalı 14 gr/1000 kkal ve toplamda 25-35 gr/gün olacak şekilde hesaplanır. Günlük enerji gereksiniminin %30'u yağ olarak hesaplanır. Doymuş yağ asidi <%7 ve tekli doymamış yağ asidi %12-15 olarak planlanır. Trans yağ alımı günlük enerji ihtiyacının %1'ini ve 2 gr/günü, kolesterol alımı <300mg/günü aşmamalıdır. Protein alımı günlük enerji gereksiniminin %15- 20'si olacak şekilde diğer popülasyonda olduğu gibi hayvansal kaynaklı ve bitkisel kaynaklı protein oranlarına dikkat edilerek 0.8-1 gr/kg/gün olarak hesaplanır. Burada esas alınan ideal kilo ağırlığıdır. Sodyum yaklaşık 5 gr tuz olacak şekilde <2300mg/gün şeklinde düzenlenir. Vitamin-mineral takviyesi klinik veya laboratuvar olarak yetersizlik olmadığında önerilmemektedir. Günlük 30-60 dk orta derecede egzersiz mutlaka önerilmeli ve beslenme durumunun kan şekerindeki etkisi evde kan şekeri izlemi ile tespit edilmelidir. Standardize edilmiş bir plan yoktur ve öğünlerin planını kapsayan beslenme tedavisi kişilere özğü olarak düzenlenmektedir. Her hasta, sağlık profesyonellerince kendisine özğü olarak hazırlanmış eğitime, kişisel yönetim planına ve tedavi planının oluşturulmasına aktif katılım sağlamalıdır. TBT mümkünse deneyimli diyetisyeni tarafından, her vakaya özğü olarak tasarlanmalıdır. Diyetisyenlerce oluşturulan TBT, HbA1c düzeyinde, Tip-1 DM'de % 1.0-1.9, Tip-2 DM'de ise % 0.3-2 nisbetinde azalmaya sebep olmaktadır. VKİ 25 kg/m² üzerinde olanlarda 3-6 aylık zaman diliminde minimum %5-7 kilo kaybı hedeflenir ve enerji alımı günlük 500-750 k.kal düşürölerek aylık 2-3 kg kilo kaybı amaçlanır. Trigiserit 150 mg/dl üzerinde olanlarda monoansatüre ve omega 3 yağ asidi alımı artırılarak, TG> 500 mg/dl olanlarda yağ alımı günlük enerji gereksiniminin <%15 olacak şekilde azaltılmalıdır. LDL >100 mg/dl olanlarda doymuş yağ asidi günlük enerji gereksiniminin %7 sininin altında olacak şekilde azaltılırken monoansatüre yağ ve posa alımı artırılır, trans yağ günlük enerji ihtiyacının %1'nin altında olacak şekilde ayarlanır. Diyabete bağlı nefropati olanlarda protein tüketimi 0.8 gr/kg/gün üzerine çıkmamalıdır. Tansiyon değeri 130/80 mm/Hg üzerinde ise sodyum 1.5 g/gün altında olacak şekilde kısıtlanır.

2.4.2 TBT Aşamaları

Başlangıçta değerlendirme yapılarak beslenme tanısını belirlenir. Hedefler saptanır ve uygulama-izlem aşamasına geçilir. TBT uygulanması genel olarak 3-6 ay içinde tamamlanmaktadır ve bu uygulama 45-90 dakikalık 3-4 viziti kapsamaktadır.

2.4.2.1 TBT Değerlendirme

Besin tüketim öyküsü hafta içi iki günü hafta sonu ise bir günü kapsayacak şekilde toplam 3 gün olacak şekilde alınır. Beslenmenin yeterliliği, beslenme alışkanlığının sağlıklı olup olmadığı değerlendirilir. Boy, kilo, bel çevresinin uzunluğu ölçülür, VKİ değerlendirilir. Tahlil sonuçlarına bakılır. Kiloya ait hedeflere bakılır. Egzersiz yapma durumuna, süresine şiddetine, bakılarak aktivite düzeyi belirlenir.

2.4.2.2 TBT Tanının ve Hedeflerin Belirlenmesi

Tüketilen besinlerin ve beslenme alışkanlıklarının tespitini takiben, sağlıklı beslenmeyi ve kan şekeri kontrolünü zorlaştıran, karbonhidrat fazla tüketimi, posa alımı yetersizliği gibi beslenmeye ait faktörler beslenme tanıları olarak tespit edilir. Bu saptama sonrasında kan şekeri, arteriyel tansiyon değeri, HbA1c, düşük yoğunluklu lipoprotein, kolesterol ve VKİ için somut hedefler tespit edilir. Alınacak enerji miktarı, besin öğelerinin miktarı ve dağılımı öğün-ara öğün sayıları için hedefler tespit edilir. Düzenli bir fiziksel aktivite - egzersiz programı-hedefi tespit edilir.

2.4.2.3 TBT Eğitim ve Tedavi Planlaması

Kan şekeri kontrolü ve tedavi arasındaki ilişki hastaya açıklanır. Sağlıklı yaşam için uygun besin çeşitliliği ve besin seçiminin sağlıklı olması gerekliliği vurgulanır. Karbonhidratlı besinler ve kan şekeri arasındaki ilişkinin hastaya açıklaması yapılır. Öğün planlamasında önemli hususlar belirlenir ve öğün-ara öğünlerdeki hedef kan şekeri düzeyini tutturabilmesi için, kişiye uygun karbonhidrat tüketim rejimi belirlenir. Kişinin beslenme alışkanlıklarına ve medikal tedaviye uygun ana-ara öğün saatleri hasta ile birlikte belirlenerek örnek öğün planı oluşturulur. Şahsın egzersiz yapmasına engel durumu yoksa kişisel egzersiz belirlenir.

2.4.2.4 TBT İzlem

İki hafta içinde ilk izlem yapılır. Hedeflere ulaşıncaya kadar 1-3 haftada bir, hedefe ulaşıldıktan sonra yılda 3-4 kez 45- 90 dakikalık görüşmeler ile süreç takip edilir.

2.4.3 TBT Hedefleri

Sağlıklı beslenme alışkanlıklarını geliştiren pratik beslenme önerilerini; makro-mikro besinler veya tek besin öğesinde yoğunlaşmadan kişiye özgü olarak vermek ilk ve temel amaçtır. Bireysel beslenme planı oluşturulmalıdır. Bireysel beslenme planı oluştururken; kişisel-kültürel tercihler, sağlıkla ilgili –genel eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum, davranış değişikliği yapma isteği ve değişime engel olabilecek nedenler göz önünde

bulundurulmalıdır. Sağlıklı beslenmeyi teşvik edip destekleyerek genel sağlık durumunu iyileştirmek, besin çeşitliliğini yakalamak, ideal kiloya ulaşmak, kişiye özgü olan kan şekeri, kan basıncı ve kolesterol-yağ asiti değerlerine ulaşmak temel hedeflerdir. Diyabetin komplikasyonlarını önlemek veya mümkün olduğunca geciktirmek nihai hedeftir.

2.4.4 Beslenme için Modeller ve Öğünlerin Planlanması

DM hastalarının, günlük enerji ihtiyaçlarını karşılarken tükettikleri makro besinlerin dağılımının optimal olmadığını mevcut kanıtlar göstermektedir. Mevcut beslenme alışkanlıkları, kültür, gelenek, sağlık ve dini inançların, mali durumunun belirlediği bireysel tercihler göz önüne alınarak metabolik hedefler belirlenmeli, plan çıkarılmalı ve kişiye özgün kişisel model tasarlanmalıdır. Sağlıklı beslenme modeli için gıdanın besleyiciliği ve kalitesi ana belirleyici unsurdur. Akdeniz tipi, bitkisel bazlı, hipertansiyonu durdurmaya yönelik beslenme gibi çeşitli diyet modelleri sağlıklı beslenme kapsamında tanımlanmaktadır.

Kişisel beslenme tedavisi bireysel tercihlere, gereksinimlere ve yine kişinin şahsi hedeflerine göre planlanmalıdır. Sağlık ekibinin tamamının, hastalara verilen beslenme tedavisi konusunda bilgili olması ve önerilerin uygulanmasını desteklemesi tedavi başarısını arttırmaktadır. Sağlıklı beslenme alışkanlıklarını kazandıracak kişisel hayat tarzı değişiklikleri bütün toplum için temel öneridir. Bütün Tip-1 DM hastalarını kapsayan bir beslenme modeli önerisi yoktur. Kısa süreli düşük karbonhidratlı diyetlerin Tip-2 DM hastalarında veya prediyabetiklerde kan şekeri regülasyonu, plazma lipit profili düzeyleri, vücut ağırlığı ve gebelik yönetiminde olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. Uzun dönem etkisi ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Bu tür diyetlerin hastalar tarafından sürdürülememesi en büyük handikapıdır. Gebe ve emzirenlerde yeme davranış bozukluğu riski nedeni ile ve ayrıca böbrek hastalığı olanlarda düşük karbobhidratlı diyet tercih edilmemelidir. Yüksek ketoasidoz riski nedeni ile SGLT-2 inhibitörleri kullananlarda düşük karbonhidratlı diyetler uygun değildir. Henüz kanıtı öneriler arasında yeri olmayan ketojenik, düşük, çok düşük karbonhidratlı, yüksek protein düşük yağlı, gibi modeller ilk etapta sağlayacağı muhtemel faydalarına rağmen, besin ögesi veya grubunun eksik alımına neden olarak sonraki dönemlerde oluşturabileceği muhtemel riskler nedeniyle önerilmemektedir.

2.4.5. Bireyin Kilo Yönetimi

Kalıcı kilo verme prediyabetten Tip-2 diyabete gidişi geciktirmekte ve tedaviyi desteklemektedir. Prediyabetli obez kişilerde BKİ'de 1kg/m² azalma sonucunda diyabet riski %16 oranında azalmaktadır. 6 ayda oluşan %5 kilo kaybı ile birlikte Tip-2 diyabetik

obezlerde kan şekeri, kan lipid profili ve kan basıncında olumlu sonuçlar elde edilmeye başlar. Bu oranın %7 olması optimal sonuçlar doğururken , gerekli olduğunda hedefler doğrultusunda kilo vermenin sürekliliğinin sağlanması en doğru stratejidir.

2.4.6 Beslenme Önerileri

2.4.6.1 Karbonhidratlar

Postprandiyal kan şekeri kontrolünde karbonhidrat alımının rolü bilinmektedir., lakin alım oranının ne olması gerektiği hususunda net bir veri yoktur. En makul olanı günlük enerji gereksiniminin %45-60'ının karbonhidrat kaynaklı olmasıdır. Şeker Oran düşürülmüş karbonhidratlı besinlerle beslenenlerde HbA1c'nin %0.2 -0.5. oranında gerilediğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. “Düşük karbonhidratlı diyet” kavramını tanımlamada net bir görüş yoktur ve bu durum diyabetiklerde düşük karbonhidratlı diyet rolünün kesinleşmemesine yol açmaktadır.

Yemek alışkanlıklarında kalıcı köklü bir değişim yapma girişimleri genellikle başarısızdır. Sıklıkla insanlar yeme alışkanlıklarına geri dönerler. Çeşitli diyet beslenme modellerinden ziyade basit, sade, uygulanabilir ve sürdürülebilir öneriler daha etkin ve kalıcı sonuçlar doğurmaktadır. Tüm toplum için temel öneri; rafine karbonhidrat alımını minimize etmek ve bunların yerine sebze, meyve, süt ürünleri ve tam tahıllı tüketimini teşvik etmek olmalıdır. Az yağlı, yağsız şeker ilaveli rafine edilmiş gıda ürünlerinin ve şekerle tatlandırılmış içeceklerin tüketilmesi önerilmemektedir. Tip-1 veya Tip-2 DM kısa ve hızlı ekili insulin kullanan hastalara, aldığı karbonhidrat ile insülin ilişkisi açıklanmalı ve ayrıca tükettiği besin kayıtları ile kan şekeri yanıtı ilişkisi izah edilmeli , sürekli eğitim sağlanmalıdır. Karbonhidrat sayımı kullanabilecek hastalara karbonhidrat sayımı eğitimi düzenli olarak verilmeli ve sonuçlar kontrol edilerek öğün planlaması yapılmalıdır. Daha fazla protein ve yağ alımı olan, karbonhidrat sayımı yapan bireyler öğün öncesindeki insülin miktarını ayarlayabilmeli veya uygulama zamanını gerekliliğe göre düzenleyebilmelidir. Tip-2 diyabet karışım insulin kullananlar güne veya öğüne göre değişkenlik göstermeyen sabit karbonhidrat alımının önemi konusunda bilgilendirilmelidir. Sosyal ve kültürel olarak iletişim güçlüğü çekilen hastalarda, basit ve kolay anlaşılabilir porsiyon düzenlemesi ve sağlıklı olan besin tercihlerini vurgulayan temel öğün planı daha mantıklı olan yaklaşımdır.

2.4.6.2. Proteinler

Tüm bireyler için günlük enerji gereksiniminin %15-20'sini oluşturacak şekilde günlük protein ihtiyacı 0.8 gr/kg miktarındadır. Albuminüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı olan böbrek komplikasyonlu hastalarda günlük 0,8 gr/kg altında protein alımı önerilmemektedir. Bu durumda az protein alımının kan şekeri, kardiyovasküler riskler veya azalmış GFR oranı üzerinde ek bir faydası yoktur. Tokluk hissine katkıda bulunan yüksek protein miktarlarını içeren öğün planlama şeklinin şeker regülasyonunda daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu yaklaşımın handikapı yüksek proteinli diyetin doymuş yağ içeriğinden dolayı lipid profili ve kardiyovasküler hastalıklar açısından oluşturduğu risklerdir. Duyarlı bireylerde hayvansal kaynaklı yüksek proteinli diyetlerin ilerleyici böbrek hasarı, böbrek taşı, diyabet ve ateroskleroz risklerini arttırabileceği unutulmamalıdır. Temel olarak rafine karbonhidratların yerine protein içeriği yüksek, doymuş yağ oranı düşük besinlerin tüketildiği yüksek proteinli diyet uygulamaları daha güvenilirdir.

2.4.6.3. Yağlar

Günlük enerji gereksiniminin %20-35'lik kısmının yağlardan karşılanması önerilir. Günlük doymuş yağ tüketimi enerji gereksiniminin %7'sinden daha az olmalıdır. Tüketilen yağ profili, toplamda tüketilen yağ miktarından daha fazla önem arz etmektedir. Diyetteki satüre yağ asitleri azaltılarak yerlerini rafine edilmiş karbonhidratlar değil doymamış yağ asitleri almalıdır. Çoklu ansatüre ve tekli ansatüre yağ zengini, Akdeniz tipi beslenmenin hem kan şekeri değerlerini hem de kan lipidleri değerlerini iyileştireceğini gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur. Tip-2 diyabet hastalarında N-3 yağ asid desteğinin kan şekerini regüle ettiği ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Benzer şekilde primer ve sekonder kardiyovasküler hastalıklardan korunmada da önerilmemektedir. Genel olarak trans yağlardan kaçınılmalı ve günlük enerji ihtiyacının %1'inden az olacak şekilde tüketilmelidir. Diyabetik bireylerde satüre yağ, gıda kökenli kolesterol ve trans yağlar için öneriler genel populasyondan farksızdır.

2.4.6.4. Besin Takviyesi:

Vitamin, mineral veya bitkisel takviyelerin, klinik ve laboratuvar eksikliği tespit edilmemiş hastalarda yararlı olduğuna dair net kanıtlar yoktur. Metformin B12 vitamin eksikliğine neden olabildiğinden düzenli takibi gereklidir. Özellikle anemi veya periferik nöropatisi olan hastalarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Vitamin E ve C beta-

karoten takviyesi önerilmemektedir. Tarçın ve D vitamini gibi maddelerin kan şekeri regülasyonunu arttırdığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2.5 Hipoglisemi Tedavisi

15/15 kuralının uygulanması önerilmektedir 15 gr şeker alımından 15 dakika sonra yapılan kan şekeri ölçümünü ifade eder. Tercihen 15 gr glukoz(4 tablet) veya aynı miktarda glukoz içeren lifsiz meyve suyu, toz şeker, kesme şeker, limonata karbonhidrat kaynağı olarak kullanılabilir. 15 dakika sonra yapılan ölçüm sonucu 70 mg/dL altında ise ek 15 gr glukoz verilir. 15 gr şeker ile kan şekerinin 15-30 dakikada 50 mg/dl artması beklenir. Ataktan bir saat sonra kan glukoz düzeyi tekrar ölçülerek ek bir tedaviye olan ihtiyaç değerlendirilir. Kan şekeri 51-70mg/dl ise 15mg, 41-50 mg/dl ise 20 mg, 40 mg/dl altında ise 30 mg glukoz verilir. Atak sonrasında sonraki öğüne 30 dakikadan daha az süre var ise öğün ileri çekilebilir. Hipoglisemi atağında karbonhidrat alımına yanıt kişiden kişiye göre değişkendir. Tedavi hipogliseminin sebebine ve kan şekerinin düştüğü düzeye göre farklılık gösterir.

2.6 Gebelik ve Diyabet

Yirminci yüzyıl başlarında aşikar diyabet maternal ve fetal komplikasyonları ile büyük risk oluşturmaktaydı. İnsulinin keşfi ve kullanımı sonucu bu riskler azalmış olsa da, aşikar diyabet ve gestasyonel diyabet halen gebelikte ciddi komplikasyonların sebebidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezine göre 2017 yılında diyabet teşhisi konan hasta sayısı 23,1 milyon iken, %25 oranında tanı konmamış kişi bulunmaktadır.(CDC, 2017) Artan yaşlı nüfus, obezite oranındaki dramatik yükseliş Tip-2 diyabet oranlarında çarpıcı artışlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde obezite salgını ve diyabet arasındaki güçlü ilişki, yaşam tarzı değişikliği ve diyet alışkanlıklarımızda köklü değişiklikleri zorunlu kılmaktadır. İntrauterin hayattan başlayarak, diyabetten önceki değişim ve belirtilere ilgi duyulmaktadır. Saudek 2002 yılı çalışmasına göre bu erken belirti ve değişiklikler ilerleyen yılları da etkilemektedir.(Saudek, 2002).

2.6.1 Gebelikte Diyabet Sınıflaması

Diyabet, gebeliğin en yaygın tıbbi komplikasyonudur. Gebelik öncesinde diyabet tanısı konulan hastalar pregestasyonel diyabet veya aşikar diyabet olarak adlandırılırken, gebelikte tanı alanlar gestasyonel diyabet olarak adlandırılırlar. Jovanovič, (2015) yılındaki çalışmasına göre 1994 ile 2008 arasında diyabetle komplike olan gebeliklerin oranı iki katına çıkarken, sonrasında bu oran stabilleşti.(Jovanovič vd., 2015) Martin (2017) çalışmasına göre

2015 yılında Birleşik Devletler'deki 258.000 gebenin % 6.5'i diyabetin bir formu ile karşılaştı.(Martin vd., 2017). Golden (2012) çalışmasına göre diyabet prevalansı, yerli Amerikalılar ve Latin kökenli-güney Amerikalılarda daha yüksektir.(Golden vd., 2012). Hastalık kontrol ve önleme merkezi verilerine göre 1995-2015 yıllarında GDM insidansı, yaklaşık 2 kat artış göstermiştir ve bu artış istatistiği obezite ile benzerlik göstermektedir.(CDC, 2017).

2.6.1.1 Gebelikte White Sınıflaması

Priscilla White tarafından 1978 yılında yapılan sınıflama 1990 ortalarına kadar diyabetli gebelerde hastalık yönetiminin temelini oluştuyordu(White, 1978).

Bennett, (2015) yılındaki çalışmasına göre White sınıflandırması bugün daha nadir kullanılmakla beraber gebelik riskleri ve prognozu açısından basit ve yararlı bilgiler sağlamaya devam etmektedir.(Bennett vd., 2015). ACOG' un 1986-1984 yılları arasında önerdiği sınıflama ve diğer eski sınıflamalara ait bilgiler halen mevcut literatürde bulunmaktadır(ACOG, 1986). ACOG artık White sınıflamasını önermemektedir. Temel odak noktası gebeliğin diyabet öncesinde var olup olmadığıdır. Günümüzde ADA'nın önerisi olan sınıflama kabul görmektedir.(ADA, 2017) ADA diyabeti Tip-1 diyabet, Tip-2 diyabet, GDM, diğer nedenlere bağlı spesifik tip şeklinde sınıflandırılmaktadır. Burada Tip-1 diyabet; pankreasın beta hücrelerindeki hasar sonucu insüline bağımlı olarak ortaya çıkan diyabet türüdür. Genellikle çocukluk çağı ve erişkin dönemde ortaya çıkan Tip-1 diyabet otoimmün kaynaklı olarak gelişir. Tip-2 diyabet; insülin sekresyon bozukluğu ve dokuların insülini kullanmaması sonucu genellikle 40 yaş üzeri kişilerde ortaya çıkan ve komplikasyonlara sebep olan diyabet türü olarak tanımlanmaktadır.

2.6.2 Pregestasyonel Diyabet

Özellikle gençlerde artan Tip-2 diyabet prevalansı, sonucunda diyabetten etkilenen daha fazla sayıda gebelik görülmektedir. CDC'nin 2015 yılı tahminine göre yılda 5.000'den fazla yeni Tip-2 diyabet vakası teşhis edilmektedir.(CDC, 2017) Feig ve arkadaşlarının (2014) yılında yaptığı çalışmaya göre pregestasyonel diyabet insidansı 1996'da binde 7 iken 2010 yılında binde 15'e çıkmıştır.(Feig vd., 2014) Tanı konulamamış yüksek orandaki diyabetliler göz önüne alındığında, GDM olarak tanımlanan hastaların önceden tanı almamış Tip-2 diyabet hastaları olması kuvvetle muhtemeldir. Gestasyonel Diyabetli kadınların yüzde 5-10'unun gebeliğin hemen sonrasında diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir.

2.6.3 Tanı :

Yüksek plazma glukoz seviyeleri, glukozüri ve ketoasidozu olan kadınlarda tanısal zorluk bulunmamaktadır. Rastgele KŞ> 200 mg /dl olan kadınlar ve AKŞ> 125 mg /dl olanlar, polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik belirti ve semptomlar varsa ADA (2017a) ve Dünya Sağlık Örgütü (2013), kriterlerine göre gebelikte tespit edilen aşikar diyabet olarak kabul edilmektedirler.(ADA, 2017; WHO, 2013) Yalnızca minimal metabolik etkilenimi olan hastalarda tanısal zorluk olabilmektedir. IADPSG (2010) mutabakat önerisine göre gebelikte aşikar diyabet tanısı için açlık veya rastgele plazma glukozu ve HbA1c (glikozile edilmiş hemoglobin) değerlerine bakılarak doğum öncesi tedavi düzenlenmektedir.(IADPSG, 2010)-Tablo-4) ADA (2017a) ve Dünya Sağlık Örgütü (2013) yaklaşımına göre 75gr oral glikoz yüklemesinden 2 saat sonra ölçülen plazma glikoz seviyesinin > 200 mg/dl olması tanısaldır.(ADA, 2017; WHO, 2013) Yüksek riskli kadınlarda yapılacak tanısal testler için konsensus bulunmamaktadır. Herhalükarda gebelikte tespit edilen aşikar diyabet postpartum doğrulanmalıdır. Gebelikte bozulmuş karbonhidrat metabolizması, ailesel diyabet öyküsü, makrozomik bebek, kalıcı glukozüri veya açıklanamayan fetal kayıplar gibi riskleri içermektedir.

Tablo-4: IADPSG 2010 Gebelikte Aşikar Diyabet Tanısı:(IADPSG, 2010)

AKŞ	>126 mg/dl
HbA1c	>%6,5
Rastgele KŞ	>200mg/dl

2.6.4 Diyabetin Gebeliğe Etkileri

Aşikar diyabetli hastalarda embriyo, fetüs ve anne sıklıkla ciddi diyabet komplikasyonları ile karşılaşmaktadırlar. Peterson ve arkadaşları (2015) yılında yaptıkları bir çalışma ile iyi prekonsepsiyonel glisemik kontrol ile her yıl bu komplikasyonlardan binlercesinin önlenebileceğini iddia etmişlerdir. (Peterson vd., 2015) Aşikar diyabet yönetiminde başarı sadece glisemik kontrolün sağlanması değildir. Altta yatan kardiyovasküler veya böbrek hastalığının derecesi daha önemli olabilir. 2006 yılında Yang

1988'den 2002'ye kadar Nova Scotia'da Pregestasyonel Diyabeti olan ve olmayanlarda maternal ve fetal komplikasyon oranlarını tanımlamıştır. (J. Yang vd., 2006)(Tablo-5)

Tablo-5: Pregestasyonel Diyabetlilerde Gebelik Sonuçları Nova Scotia 1988- 2002.(J. Yang vd., 2006)

	Diayabetik (%)	Nondiyabetik (%)	P değeri
Gestasyonel hipertansiyon	28	9	<.001
Erken doğum	28	5	<.001
Makrozomi	45	13	<.001
Fetal büyüme geriliği	5	10	<.001
Ölü doğum	1	0,4	<.06
Perinatal ölüm	1,7	0,6	<.004

2.6.4.1 Diyabetin Fetal Etkileri

Spontan Düşük

Kötü kan şekeri kontrolü erken dönem düşüklere ile ilişkilidir. Galindo (2006) yılında Rosenn (1994) yılında yaptıkları çalışmalar ile diyabetik gebelerde %25'e kadar erken gebelik kaybı olduğunu ifade etmişlerdir.(Galindo vd., 2006; Rosenn vd., 1994) HbA1c > %12 olanlar veya preprandiyal KŞ değeri sürekli olarak > 120 mg / dl üzerinde seyredenlerde bu risk yüksektir. (2015) yılında Bacon ve arkadaşları monojenik bir diyabet formu olan MODY'li 89 gebeyi inceledi ve glukoz kinaz genine sahip kadınların düşük yapma olasılığını daha yüksek buldular.(Bacon vd., 2015) Bu hastalar kontrol edilmesi zor olan hiperglisemik değişkenlikle karakterizedir.

Preterm Eylem

Aşikar diyabet, erken doğum için tartışmasız bir risk faktörüdür. Eidem ve arkadaşları (2011) yılında Norveç Tıbbi Doğum Kayıtlarından Tip-1 diyabetli kadınlarda 1307 doğumu analiz etti.(Eidem vd., 2011) Bu çalışma ile genel popülasyondaki %6,8 erken doğuma karşın diyabetiklerde %26 erken doğum tespit ettiler. Dahası bu erken doğumlar ile bağlantılı olarak

%60'ında medikal ve obstetrik komplikasyonlar tespit edilmiştir. 2012 yılında Kaliforniyada beşyüzbinden fazla doğumu inceleyen Yanit erken doğum riskini kontrol grubunda %9 diyabetli gebelerde ise %19 olarak bulmuştur. (Yanit vd., 2012) Kanada da yapılan çalışmada ise bu oran %28 olarak bulunmuştur. (Tablo-5)

Malformasyonlar

Jovanovič (2015) yılında yaptığı çalışmada Tip-1 DM'de majör malformasyon insidansını en az 2 kat fazla ve yaklaşık %11 olarak bulmuştur. (Jovanovič vd., 2015) Perinatal dönemdeki ölümlerin neredeyse yarısını bu malformasyonlu bebekler oluşturmaktadır. Kardiyovasküler malformasyonlar yarıdan fazlasını oluşturmaktadır.(Tablo-6) Kanada'da (2013) yılında Liu 2 milyondan fazla doğumun yer aldığı bir kohort çalışması yapmış ve izole kalp defekti riskini Tip-1 DM'li kadınlarda beş kat daha yüksek bulmuştur. (Liu vd., 2013) Garne (2012) yılında yaptığı çalışma ile nadir görülen kaudal regresyonun maternal diyabet ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir.(Garne vd., 2012)

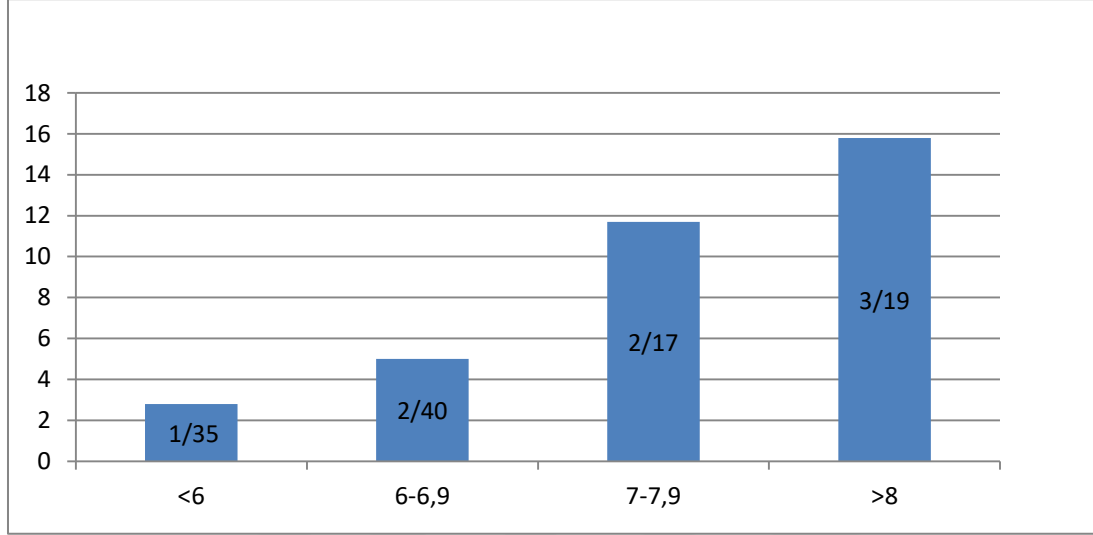
Tablo-6: 2004-2011 Yıllarında 36345 Diyabetli Kadın Doğumunda Major Konjenital Anomali Oranları(Jovanovič vd., 2015)

	Tip-1 DM n:482	TİP-2 DM n:4166	GDM n:31,700
Toplam	55	454	2203
Kardiyak	38	272	1129
Kas-İskelet	1	3	231
Üriner	3	28	260
MSS	1	13	64
GİS	1	30	164
Diğer	11	80	355

Gebelik öncesi ve erken gebelik döneminde kontrolsüz diyabetin bu ciddi malformasyonların sebebi olduğu düşünülmektedir. Maternal HbA1c ile majör malformasyonlar açıkça ilişkilidir.(Şekil-1)(Galindo vd., 2006)

2012’de Reece malformasyonların oluşumunu maternal hiperglisemiye bağlı hücresel lipit metabolizması, süperoksit radikallerin aşırı üretimi ve programlanmış hücre ölümü ile açıklamıştır.(Reece, 2012)

Şekil 1: Malformasyon yüzdesi -HbA1c ilişkisi(Galindo vd., 2006)



Fetal Ağırlık

Azalan büyüme-kilo konjenital malformasyonlar veya maternal vasküler hastalıklar nedeni ile nadiren görülebilir. Bununla birlikte, fetal aşırı büyüme, pregestasyonel diyabet için daha tipiktir. Maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinemiye neden olur ve bu da somatik büyümeyi tetikler. Beyin dışında, çoğu fetal organ bu durumdan etkilenir ve bu durum diyabetik bir kadın için karakteristik makrozomik fetüse yol açar. Antropometrik olarak diğer iri bebeklerden farklıdır. Diyabetik anne bebeklerinde omuzlarda ve gövdede yağ birikimi sonucu omuz distozisi ve sezaryen doğum riski artmıştır. (2012) yılındaki Hay’ın çalışmasına göre kan şekeri 130 mg/dl üzerinde makrozomi insidansı artmaktadır.(Hay, 2012) Hammoud ve arkadaşlarının (2013) yılı çalışmasına göre İskandinav kadınları için makrozomi oranları Tip-1, Tip-2 ve GDM’de sırasıyla yüzde 35, yüzde 28 ve yüzde 24’tür.(Hammoud vd., 2013)

Açıklanamayan Fetal Ölüm

Gardosi’nin (2013) ve Patel’in (2015) yılında yaptığı çalışmalara göre dünya genelinde pregestasyonel diyabetli kadınlarda fetal ölüm riski üç ile dört kat fazladır.(Gardosi vd., 2013; Patel vd., 2015) Açıklanamayan bir sebebi olmayan ölü doğumlar komplike aşır

diyabetli hastalarda sık görülmektedir. Ciddi plasental yetmezlik, plasental ablasyon, fetal büyüme geriliği veya oligohidramnios gibi ortak faktörler tanımlanmadığından bu ölü doğumlar açıklanamamaktadır. Fetüsler tipik olarak gebelik yaşına göre büyüktür ve doğumdan önce son trimestir geç döneminde ölmektedirler. Bu açıklanamayan ölü doğumlar, kötü glisemik kontrol ile ilişkilidir. 1990 ve 2000 yılları arasında açıklanamayan ölü doğumların üçte ikisinde Lauenborg ve arkadaşları (2003) yılındaki çalışmaları ile suboptimal kan şekeri kontrolü tespit etmişlerdir.(Lauenborg vd., 2003) Ayrıca diyabetik anne fetüsleri genellikle yüksek laktik asit seviyelerine sahiptirler. Salvesen ve arkadaşları (1992-1993) yıllarındaki çalışmalarında fetal kan örneklerini analiz ettiler ve ortalama umbilikal venöz kan pH'sının diyabetik gebelerde daha düşük olduğunu ve insülin seviyeleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu rapor ettiler.(Salvesen vd., 1992, 1993) Açıklanamayan ölümlerin altında yatan sebep olarak 1977'de Pedersen ve arkadaşları hipergliseminin, oksijen ve metabolit taşınmasında kronik anormalliklere yol açtığı hipotezini ileri sürmüşlerdi ve bu tür bulgular bu hipotezi desteklemektedir.(Jørgen Pedersen, 1977) Tek başına hipergliseminin yanı sıra, maternal ketoasidoz da fetal ölüme neden olabilir. Şiddetli preeklampside ve aşikar diyabetlilerde plasental yetmezliğe bağlı açıklanabilir ölü doğumların sıklığıda artmıştır.

Hidramnios

Diyabetik gebeliklerde sıklıkla amnion sıvı artışı görülmektedir. İdris ve çalışma arkadaşlarının (2010) yılında yaptığı çalışmaya göre pregestasyonel diyabetli 314 kadının yüzde 18'inde üçüncü trimesterde amniyonik sıvı indeksi (AFI) > 24 cm. üzerinde bulunmuştur.(İdris vd., 2010) Yüksek HbA1c değerine sahip olanlarda polihidramnios olma eğilimi daha fazladır. Kanıtlanmamış olsa da bu durum fetal hipergliseminin yol açtığı poliüri ile izah edilebilir. Diyabetli kadınlar arasında Parkland Hastanesi'nde Dashe ve arkadaşları (2000) yılında yapılan çalışmada AFI' nin amniyon sıvı glikoz seviyesi ile paralel olduğu gösterilmiştir.(Dashe vd., 2000) (2006) yılında Vink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kötü maternal kan şekeri kontrolünün makrozomi ve hidramnios ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Vink vd., 2006)

2.6.4.2 Diyabetin Neonatal Etkileri

Diyabetik gebelerde tam fetal maturasyon oluşmadan açıklanamayan ölü doğumlardan kaçınmak adına erken doğum tercih edilebiliyordu. Bu uygulamadan vazgeçilmiş olmasına rağmen, diyabetik kadınlarda erken doğum sıklığı hala yüksektir. Bu erken doğumların çoğu belirgin diyabet ve buna eklenen preeklampsisi nedeni ile olmaktadır. Little ve paydaşları 2005-

2011 yıllarını kapsayan (2015) yılında yaptıkları çalışmada 37. haftada olan erken doğum oranında %13 azalma tespit ettiler.(Little vd., 2015) İnmatür fetüslerde modern yenidoğan bakımı, neonatal ölüm oranını azaltmasına rağmen, erken doğuma bağlı morbidite ciddi sorunlar oluşturmaya devam etmektedir. Boghossian'un (2016) yılında 10781 preterm neonatal üzerinde yaptığı çalışmada, enterokolit ve geç başlangıçlı sepsis riski insülin tedavisi alan kadınların yenidoğanlarında normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur.(Boghossian vd., 2016)

Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu için gestasyonel yaş, aşikar diyabetten daha belirleyici ve önemli bir faktördür. Bental (2011) yılında 19399 çok düşük doğum ağırlıklı 24-33 haftalık yenidoğanı analiz etmiş ve aşikar diyabetli kadınların yenidoğanlarının respiratuar distres sendromu riski normal popülasyondan yüksek bulunmamıştır.(Bental vd., 2011)

Hipokalsemi

Miadında olan diyabetik anne yenidoğanlarında serum kalsiyumu <8 mg/dl ise erken başlangıçlı hipokalsemi potansiyel metabolik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır ve bunun nedeni henüz açıklanamamıştır. Teori olarak diyabetik gebelerde magnezyum-kalsiyum dengesindeki sapmalar, asfiksi, preterm doğum üzerinde durulmaktadır. DeMarini ve arkadaşları (1994) yılında yaptıkları randomize çalışmada neonatal hipokalsemi üzerinde maternal glikoz düzeylerinin etkisini araştırmışlardır. İnsuline bağımlı diyabeti olan 137 gebe kadını sıkı ve geleneksel glikoz kontrolü olarak karşılaştırmışlar. Geleneksel kontrol grubundaki bebeklerin yaklaşık üçte birinde hipokalsemi gelişirken sıkı glikoz takibi yapılanlarda bebeklerin %18'inde hipokalsemi gelişmiştir. (DeMarini vd., 1994)

Hiperbilirubinemi-Polisitemi

Diyabetik anne yenidoğanlarındaki hiperbilirubineminin patogenezi net değildir. Yenidoğan polisitemisi hiperbilirubinemiye katkısı olan önemli faktörlerden biridir. Polisiteminin göreceli hipoksiye yanıt olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. (2012) Hay çalışmasına göre fetal hipoksinin sebebi, hipergliseminin aracılık ettiği maternal oksijen afinitesinde artış ve fetal oksijen tüketimindeki artıştır.(Hay, 2012) İnsulin benzeri büyüme faktörü ile birlikte bu hipoksi, fetal eritropoetin yüksekliğine ve artan alyuvar üretine yol açar. Fetal polisitemi sonucunda renal ven trombozu görüldüğü bildirilmiştir.

Kardiyomyopati

Rolo (2011) alışmasına göre diyabetik gebelerin yenidoğanlarında öncelikle intervenrikler septumu etkileyen hipertrofik kardiyomyopati görülebilmektedir.(Rolo vd., 2011) Huang ve arkadaşları (2013) yılındaki çalışmalarında diyabetik anne yenidoğanlarındaki ventriküler hipertrofinin insulın fazlalığından kaynaklandığını iddia etmektedirler.(T. Huang vd., 2013) Ağır vakalarda bu kardiyomyopati obstrüktif kalp yetmezliğine yol açabilir. (2008) yılında Russell ve arkadaşları pregestasyonel diyabetli 26 gebenin fetslerine seri ekokardiyogram yaptı. Bazılarında ilk trimesterde belirgin diyastolik disfonksiyon vardı. Diyabetik anne fetüslerinde üçüncü trimesterde inerventrikler septum ve sağ ventrikül duvarı daha kalın bulundu. En çok etkilenen yenidoğanlar doğum sonrası asemptomatikti ve doğumdan sonraki aylar içerisinde hipertrofi çözüldü.(Russell vd., 2008)

Uzun Dönem Kognitif Gelişimi

İntrauterin metabolik koşullar uzun dönem nrogeleşim ile ilişkilidir. İsveç doğumlu 700.000 den fazla erkeğin katıldığı Fraser'in (2014) yılındaki çalışmasına göre diyabetik annesi olanların zeka düzeyi 1-2 puan düşük bulunmuştur.(Fraser vd., 2014) DeBoer ve arkadaşları (2005) yılında, diyabetik anne bebeklerininde 1 yaşında hafıza performansında bozulma olduğunu gösterdi.(DeBoer vd., 2005) Krakowiak (2012) ocukluk ağı otizm riskleri genetik ve evre çalışmasına göre; diyabetik anne çocuklarında otizm ve gelişim geriliği daha yaygın olarak bulunmuştur.(Krakowiak vd., 2012) Adane ve arkadaşlarının (2016) yılındaki çalışmalarında maternal diyabet ile azalan bilişsel ve dil gelişimi arasında küçük çocuklarda tutarlı bir ilişki gösterilirken, büyük çocuklarda bu durum gösterilememiştir. (Adane vd., 2016)

Diyabetin Kalıtımı

Ebeveynlerden birinin diyabetik olması durumunda Tip-1 diyabet gelişme riski % 3-5'tir. Tip-2 diyabetin çok daha güçlü bir kalıtsal yapısı vardır. Her iki ebeveyn de Tip-2 diyabet ise, kalıtım oranı yüzde 40'a kadar çıkmaktadır. Her iki diyabet türü de genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık bir etkileşimden sonra gelişir. Pociot (2016), Rewers (2016) alışmalarına göre; Tip 1 diyabet; genetik olarak yatkınlığı olanlarda enfeksiyon, diyet veya toksinler gibi çevresel tetikleyiciler tarafından harekete geçirilen adacık hücresi otoantikörlerinin aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır.(Pociot & Lernmark, 2016; Rewers & Ludvigsson, 2016) Owen (2006), Rewers (2016) alışmaları; emziirmenin Tip-1 ve tip-2 diyabet riskini azalttığını göstermektedir.(Owen vd., 2006; Rewers & Ludvigsson, 2016)

2.6.4.3 Diyabetin Maternal Etkileri

Diyabet ve hamilelik, anne sağlığını ciddi şekilde etkileyecek şekilde etkileşimde bulunur. Gebelik diyabetik retinopatisi hariş olmak üzere uzun süreli diyabet seyri hamilelikten etkilenmez. (2015) yılında 800.000'den fazla gebe analizinde Jovanovič ve meslektaşları Tip-1 diyabetli 1125 gebenin hipertansiyon ve solunum komplikasyonları riskini diyabetik olmayan kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır.(Jovanovič vd., 2015) Ayrıca gebe kontrol grubuna göre Tip-2 diyabetli 10.126 annede depresyon, hipertansiyon, enfeksiyon ve kardiyak veya solunum komplikasyonları riski artmıştır. Anne ölümü nadir olmasına rağmen diyabetik gebelerde bu oran da yüksektir. (2001) yılında Leinonen 972 Tip-1 diyabetli kadını analiz etmiş ve anne ölüm oranını % 0,5 olarak bulmuştur. Ölümler diyabetik ketoasidoz, hipoglisemi, hipertansiyon ve enfeksiyondan kaynaklı olarak bulunmuştur.(Leinonen vd., 2001)

Preeklampsi

Diyabetik kadınlarda erken doğuma yol açan, en sık görülen komplikasyon gebelikle ilişkili hipertansiyondur. Kronik ve gebelik hipertansiyonu ile, özellikle preeklampsi sıklığı ciddi ölçüde artmıştır. (2016) yılında Bartsch ve ortakları 92 çalışmayı dahil ettikleri sistematik derleme ve metaanalizinde pregestasyonel diyabetlilerde preeklampsi riskini %3,7 olarak hesaplamışlardır.(Bartsch vd., 2016) Yanit ve arkadaşlarının (2012) yılındaki çalışmasında, aşikar diyabetlilerde preeklampsi riski üç-dört kat daha sık tespit edilmiştir. (Yanit vd., 2012) Ayrıca, kronik hipertansiyonu olan diyabetiklerde, preeklampsi gelişme olasılığı neredeyse 12 kat daha fazladır. Belirgin vasküler komplikasyonları ve daha önceden nefropatisi olan Hanson (1993), Sibai (2000) yıllarındaki çalışmalarının verilerine göre; Tip-1 aşikar diyabetli kadınlarda preeklampsi gelişme olasılığı daha yüksektir.(Hanson & Persson, 1993; Sibai vd., 2000) Diyabette artan bu risk oksidatif stresle ilişkili olabilir, oksidatif stres diyabet komplikasyonları ve preeklampsi patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. McCance, (2010) yılında randomize 762 Tip-1 diyabetli kadına gebeliklerinin ilk trimesterinde antioksidan C ve E vitamini ve plasebo vermiş ve sonuçta başlangıçta antioksidan düzeyi düşük birkaç kadın dışında preeklampsi oranlarında anlamlı bir farklılık saptamamıştır.(McCance vd., 2010)

Diyabetik Nefropati

Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek hastalığının en sık nedeni diyabettir. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda 30-300 mg proteinüri saptanması ile başlar ve

bu nefropatinin saptanabilir ilk bulgusudur ve diyabet teşhisinden yaklaşık 5 yıl sonra görülmeye başlar. Makroalbuminüri ise (300 mg/24 saat) son dönem böbrek hastalığı olanlarda gelişir. 5-10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği ortaya çıkar ve hipertansiyon bu dönemin değişmez parçasıdır. Reutens (2013) yılındaki çalışmasında Tip-1 diyabetlilerde aşikar proteinüri insidansını %30, Tip-2 diyabetlilerde yüzde 4-20 olarak bulmuştur.(Reutens, 2013) Glikoz kontrolü ile birlikte regresyon yaygındır ve Tip-1 diyabet nefropati oranı reddedilmiştir. Vidaeff, (2008) yılındaki çalışmasına göre diyabetli hamile kadınların yaklaşık yüzde 5'inde zaten böbrek hastalığı kalıtımı vardır ve bunların yaklaşık yüzde 40'ında preeklampsi gelişecektir.(Vidaeff vd., 2008) How (2004) çalışmasına göre mikroproteinüri olanlarda bu insidans o kadar yüksek olmayabilir.(How vd., 2004) Ambia ve arkadaşlarının (2020) yılı çalışmasında mikroproteinürlü diyabetik kadınların proteinürik olmayan diyabetik gebelere göre erken doğum, 2500 gr altında doğum ve büyüme geriliği sıklığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.(Ambia vd., 2020) Genel olarak gebelik diyabetik nefropatiyi kötüleştirmemektedir. Young (2011) yılında 43 kadını içeren prospektif çalışmasında doğumdan sonraki 12 ayda diyabetik nefropatide ilerleme gözlemlenmemiştir.(Young vd., 2011) Bu kadınların çoğunda sadece hafif böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Vidaeff, (2008) çalışmasına göre de orta ve şiddetli böbrek yetmezliği olan kadınlarda, hamileliğin bu hastalıklarının progresyonuna yol açtığı ifade edilmiştir. (Vidaeff vd., 2008)

Diyabetik Retinopati

Tip-1 ve Tip-2 diyabet için retinal vaskülopati, son derece spesifik bir komplikasyondur. Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışma yaşındaki yetişkinlerde diyabetik retinopati, görme bozukluğunun en önemli nedenidir. İlk ve en yaygın görülen lezyonlar mikroanevrizmalardır, ardından anevrizmalardan sızan kan ile noktasal kanamalar oluşur. Bu bölgelerden sızan seröz sıvı sert eksüdalar oluşturur. Bu özellikler proliferatif olmayan retinopati olarak adlandırılır. Retinopatinin ilerlemesi ile birlikte damarlar tıkanır oluşan iskemi ve enfarkta bağlı olarak pamuk yünü görünümü oluşur. Bu durum preproliferatif retinopati olarak kabul edilir. İskemiye yanıt olarak, neovaskülarizasyon retina yüzeyinde başlar ve vitröz boşluğa çıkar. Bu damarlar kanadığında görme engellenir. Kanama oluşmadan lazer fotokoagülasyon görme kaybının ilerlemesini ve körlük oranını yarı yarıya azaltır. Bu işlem endikasyon dahilinde gebelik esnasında da yapılabilir. Vestgaard ve arkadaşları (2010) yılındaki çalışmalarında, ilk sekiz hafta içerisinde 102 Tip-1 diyabetli gebeyi incelemiş ve üçte ikisinde arka plan retina değişiklikleri, proliferatif retinopati veya

maküler ödem tespit etmişlerdir.(Vestgaard vd., 2010) Gebelik süresince bu kadınların dördünde en az bir gözde retinopati ilerlemesi görülmüştür. Aynı araştırmacı grubu (2011) yılında, 80 Tip-2 diyabet hastasını incelemiş ve erken gebelik haftalarında yüzde 14 oranında genellikle hafif olan retinopati tespit etmişlerdir.(Ringholm vd., 2011) Rasmussen, (2010) yılı çalışmasına göre progresyon oranı sadece %14 olarak bulunmuştur.(Rasmussen vd., 2010) Bu komplikasyonun gebeliğin uzun dönem yan etkisinin sonucunda, nadir olarak ortaya çıktığına inanılıyor. Retinopati progresyonu ile ilişkili diğer risk faktörleri hipertansiyon, insülin benzeri büyüme faktörü-1 yüksekliği, plasental büyüme faktörü ve erken gebelik haftalarında tanılanan maküler ödemdir. (Vestgaard vd., 2010)(Bargiota vd., 2011; H. Huang vd., 2015; Mathiesen vd., 2012; Rasmussen vd., 2010; Ringholm vd., 2011; Vestgaard vd., 2010) American Academy of Ophthalmology 2016 yılında diyabetli hamilere rutin retina değerlendirmesi önermiştir.(AAO, 2016) Retinopatinin ciddiyetine ve diyabet kontrolü durumuna göre devam eden kontrollere karar verilir. Şu andaki hakim görüş lazer fotokoagülasyon ve gebelik sırasında iyi glisemik kontrolün, gebeliğin zararlı etkilerini en aza indirdiğidir.

Hamilelikte akut titiz metabolik kontrol, retinopatinin akut kötüleşmesi ile bağlantılıdır. McElvy'nin (2001) yılındaki çalışmasına göre 201 retinopatili hastada, ciddi glisemik kontrole rağmen yaklaşık %30 'unda hamileliklerinde göz hastalığında ilerleme saptandı.(McElvy, 2001) (1993) yılı Wang ve arkadaşlarının çalışmasına göre sıkı glikoz kontrolüne rağmen kritik aylarda retinopati kötüleşse de, uzun vadede göz hastalığının ilerlemesi yavaşlamaktadır.(WANG, 1993) Arun ve Taylor (2008) yılında, hamilelik sırasında fotokoagülasyona ihtiyaç duyan dört kadının ilerleyen 5 yıl içerisinde lazere ihtiyaç duymadığını bulmuştur.(Arun & Taylor, 2008)

Diyabetik Nöropati

Periferik simetrik sensorimotor diyabetik nöropati hamile kadınlarda nadirdir. Ancak bunun bir formu olan diyabetik gastropati, hamilelik sırasında sıkıntı yaratabilir. Bu durum bulantı, kusma ve beslenme bozukluğuna sebep olurken glikoz kontrolünde zorluk oluşturmaktadır. Kitzmiller (2008) yılındaki çalışmasında gastroparezili kadınların morbidite ve kötü perinatal sonuç riskini yüksek bulmuştur.(Kitzmiller vd., 2008) Metoklopramid ve D2-reseptör antagonistleri ile tedavi bazen başarılı olmaktadır. Fuglsang (2015) yılındaki çalışmasına göre gatrik nörostimülatörler de hamilelik sırasında başarılıdır.(Fuglsang & Ovesen, 2015) Hiperemesis gravidarumun tedavisi zor olabilir ve bu durumdaki hastalara sürekli infüzyon insülin tedavisi önerilmektedir.

Diyabetik Ketoasidoz

Hawthorne (2011) çalışmasına göre diyabetik gebelerin %1'inde bu ciddi komplikasyon gözlenir ve Tip-1 diyabetlilerde daha sıktır.(Hawthorne, 2011) Bryant (2017) ve Sibai (2014) çalışmalarına göre Tip-2 ve GDM'li hastalarda giderek artan sayıda rapor edilmektedir.(Bryant vd., 2017; Sibai & Viteri, 2014) Diyabetik ketoasidoz hiperemesis gravidarum, enfeksiyonlar, insülin uyumsuzluğu, tokoliz için verilen β -mimetik ilaçlar ve fetal akciğer gelişimi için verilen kortikosteroid sonucunda gelişebilir. İnsulin direnci sonucunda oluşan diyabetik ketoasidozda glukagon gibi regülatör hormonların yüksekliği de söz konusudur. Bu durum glukoneojenez ve keton cismi oluşumuna yol açar. Keton cismi β -hidroksibutirat, daha çok asetoasetattan sentezlenir ve tercihen yaygın olarak ketozis saptama yöntemi olarak kullanılır. Bu nedenle, β -hidroksibutirat serum veya plazma tahlilleri gerçek keton seviyelerini göstermektedir. Guntupalli (2015) çalışmasına göre, gebelerde diyabetik ketoasidoz nedeni ile mortalite oranı %1'den az olmasına karşın perinatal ölüm sadece diyabetik ketoasidoz nedeni ile yüzde 35'e ulaşabilir.(Guntupalli vd., 2015) Pedersen (1974) yılı çalışmasına göre hasta uyumsuzluğu belirleyici bir faktördür ve ketoasidoz ile birlikte tarihsel olarak gebelikte kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. (J. Pedersen vd., 1974) Hamilelerde genellikle daha düşük kan şekeri eşiklerinde hamile olmayanlara göre ketoasidoz gelişir. Parkland Hastanesinden Bryant (2017) çalışmasına göre diyabetik keto asidozda ortalama glikoz seviyesi gebeler için 380 mg/dl ve ortalama HbA1C değeri %10 olarak bulunmuştur.(Bryant vd., 2017) Sibai (2014) çalışmasına göre hamilelik sırasında öglisemik ketoasidoz mümkün ancak nadirdir.(Sibai & Viteri, 2014) Tedavinin esası, serum fizyolojik ve ringer laktat gibi kristalloid sıvılar ile şiddetli rehidratasyondur.

Diyabetik Enfeksiyonlar

Diyabetik gebelerde enfeksiyon oranı daha yüksektir. Yaygın olarak kandidal vulvovajinit, idrar ve solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal dönemde pelvik enfeksiyonlar sepsis görülmektedir. Marschalek (2016) yılında 16. gebelik haftasından önce taradığı 1250'den fazla diyabetik gebede bakteriyel vajinoz, candida veya trichomonas enfeksiyonlarında artış görmedi.(Marschalek vd., 2016) Sheiner ve arkadaşları (2009) yılında yaklaşık 200.000 gebeyi kapsayan çalışmalarında diyabetli kadınlarda asemptomatik bakteriüri riskini iki kat daha fazla buldu.(Sheiner vd., 2009) Benzer şekilde, Alvarez ve ortakları (2010) yılında diyabetiklerde idrar kültür pozitiflik oranını %25 olarak bildirdiler.(Alvarez vd., 2010) Hill (2005) yılında Parkland Hastanesinde 2 yıllık bir piyelonefrit analizinde, diyabetli kadınlarda piyelonefrit gelişme riskini %5, diyabetik

olmayanlarda ise %1,3 olarak bulmuştur.(Hill vd., 2005) Aseptomatik bakteriürinin taranması ve ortadan kaldırılmasıyla bu enfeksiyonlar asgari düzeye indirilebilmektedir. Johnston ve arkadaşları (2017) yılında pregestasyonel diyabetli kadınlarda sezaryen doğum sonrası postoperatif yara komplikasyon oranını %16,5 olarak bildirmişlerdir.(Johnston vd., 2017)

2.7 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

DeSisto'nun (2014) çalışmasına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2010 yılında, GDM oranı % 5'dir.(DeSisto vd., 2014) Dünya genelindeki prevalansı, ırk, etnik köken, yaş, vücut yapısı ve tarama-teşhis kriterlerindeki değişkenlik nedeni ile farklılık göstermektedir. GDM teşhis ve tedavi yaklaşımı ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. 2013 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensus geliştirme konferansı bu durumu incelemek için toplandı.(NIH, 2013) 2017 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) önerilerini güncelledi.(ACOG, 2017) Bu iki otorite GDM'li kadınların tanı ve tedavi farklılıklarının analizini desteklemektedirler. Gestasyonel kelimesi, glikoz metabolizmasındaki fizyolojik değişiklikler nedeni ile diyabetin hamilelik tarafından tetiklendiğini belirtir. 2017 yılında ACOG tanımına göre GDM; hamilelikte başlayan veya tespit edilen karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır.(ACOG, 2017) Bu tanım tedavi için insülinin kullanan - kullanmayanları ve önceden tanı konulmamış aşikar diyabetli kadınları kapsamaktadır. Gestasyonel diyabet tanımı postpartum hastaları daha sıkı takip ve ileri testler yapmaya teşvik etmektedir. En önemli perinatal gösterge maternal ve fetal doğum travmasına neden olabilen aşırı fetal büyümedir. Uygun şekilde tedavi edilen gebelik diyabetine bağlı fetal ölüm oranı genel popülasyondan farklı değildir. GDM'li kadınların yarısından fazlasında sonraki 20 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişmektedir. Uzun vadede diyabetik anne fetüslerinde obezite ve diyabet geliştiğine dair kanıtlar artmaktadır.

2.7.1 Tarama ve Tanı

Yaklaşık 50 yıllık araştırmalara rağmen, GDM optimal taraması konusunda hala fikirbirliği oluşmamıştır. IADPSG 2010 yılı konsensus panelinde, fikir birliğine varmanın zorluğunun altı çizilmiş ve tek adımlı yaklaşım benimsenmiştir.(IADPSG, 2010) 75 mg OGTT sonrasındaki eşik değerler Tablo-7' de verilmiştir. Tek bir değerin yüksekliği GDM tanısı için yeterlidir.

Tablo-7: IADPSG 2010 GDM Tanısı Eşik Değerler. (IADPSG, 2010)

Plazma glikozu	Mmol/L	Mg/dl	%
AKŞ	5.1	92	8.3
1. Saat	10	180	14
2. Saat	8.5	153	16.1

ADA 2017a önerisinde bunu desteklese de ACOG 2017a yılında GDM taraması ve tanısı için iki basamaklı yaklaşım önermeye devam etmektedir.(ACOG, 2017; ADA, 2017) Benzer şekilde, 2013'teki NIH Mutabakat Geliştirme Konferansı tek adımlı bir yaklaşımı benimsemek için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır.(NIH, 2013)

Önerilen iki aşamalı tarama; evrensel veya riske dayalı olarak, 50 gr yükleme ve 1. saat değerlendirmesi ile başlar . Beşinci Uluslararası Gestasyonel diyabet Çalıştayında, Tablo-8 de verilen tarama kriterlerinin kullanımı onaylanmıştır.(Metzger & Coustan, 1998)

ACOG ise 2017a yılında gebeliğin evrensel taraması için laboratuvar temelli kan şekeri testini önermektedir.(ADA, 2017) Taranmayacak kadınların %10 'unu belirlemeye çalışmanın gereksiz kargaşa yaratacağı ifade edilmektedir. Hamileliğin erken dönemlerinde glikoz intoleransı olduğu bilinmeyen kadınlara gebeliğin 24-28 haftalarında tarama yapılmalıdır. 50 gr tarama testinin sonuçları eşik değerler üzerinde gelirse 100 gr OGTT ile tanısal test yapılır.

50gr tarama testinde; günün saatine veya son öğünün saatine bakılmaksızın 50 gr glikoz yüklemesi sonrası 1 saat sonra plazma glikoz seviyesi ölçülür. Van Leeuwen (2012) gözden geçirmesine göre tanı için 100 gr testi kullanıldığında 140 mg / dl eşik değer için duyarlılık 74 ile 83 arasında bulunmuştur.(van Leeuwen vd., 2012) 50 gr tarama testinde eşik 135 mg/dl için duyarlılık tahminleri % 78- 85 arasındadır. Önemlisi, 140 mg/dL için %72-85 olan özgüllük oranı 135 mg/dL eşik için % 65 -81' düşmektedir. Donovan (2013) yılındaki çalışmasına göre 130 mg /dl eşik, spesifiteyi düşürerek sensitiviteyi marjinal olarak iyileştirmektedir.(Donovan vd., 2013) 2017a bülteninde ACOG üç 50 gr tarama testinin eşik değerlerinin birbirine üstünlüğünde açık kanıt olmadığından herhangi birin kullanılabileceğini bildirmiştir.(ACOG, 2017) Parkland Hastanesinde 100 gr testini başlatmak için eşik değer olarak 140 mg/dL kullanılmaya devam edilmektedir.

Tablo-8: GDM Tespiti için Önerilen Risk Temelli Tarama Stratejisi: Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı-Konferansı Kriterleri(Metzger & Coustan, 1998)

GDM Risk Değerlendirmesi: İlk prenatal vizite yapılmalıdır.
Düşük Risk: Aşağıdakilerin tümünün varlığı durumunda kan şekeri testi rutin olarak gerekli değildir; GDM prevalansı düşük olan etnik bir grubun üyelerinde, Birinci derece akrabalarında diyabet olmayanlarda, 25 yaş altında olanlarda, Hamilelikten önce normal kilosu olanlarda, Doğumda normal kilosu olanlarda, Anormal glikoz metabolizması öyküsü olmayanlarda, Kötü obstetrik öyküsü olmayanlarda.
Ortalama Risk: Aşağıdakilerden birisi ile 24 ila 28 haftada kan şekeri testi yapılmalıdır; İki aşamalı: 50 g oral glukoz yükleme testi, ardından eşik değerin üstündekilere teşhis amaçlı 100 gr OGTT Tek aşamalı: Her gebeye teşhis amaçlı 100 gr OGTT
Yüksek Risk: Aşağıdakilerden biri veya fazlası mevcut ise en kısa sürede iki ve tek aşamalı test yapılmalıdır. Şiddetli obezite Tip 2 diyabet aile öyküsü GDM öyküsü, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri GDM teşhisi konulmazsa, kan şekeri testi 24-28'de tekrarlanmalıdır. Hiperglisemiye düşündürülen semptomlar veya belirtiler görülürse, herhangi bir gebelik haftasında test tekrarlanmalıdır.

Crowther ve arkadaşlarının (2005) yılında yaptıkları çalışma GDM'li kadınların taranması ve tedavisi için destekleyici kanıtlar sunmuştur.(Crowther vd., 2005) 24-34 hafta gebelik diyabetli 1000 kadında diyet tedavisi ile insulin tedavisi ve kan şekeri takipli kontrol

grubunu perinatal sonuçlar açısından kıyasladılar. Gece boyu açlıktan sonra kan şekeri > 100 mg/dL veya 75 gr OGTT sonrası 2. saat 140-198 mg/dl olanlar GDM tanısı aldılar. Kontrol grubundaki kadınlarda; perinatal ölüm, omuz distosisi, fetal kemik kırığı ve fetal sinir felci gibi komplikasyonda önemli ölçüde daha düşük risk saptandı. 4000 gr üstündeki doğumlar fetal makrozomi olarak kabul edildi ve kontrol grubunda %10 diğerinde %21 olarak bulundu. Sezaryen doğum oranları iki çalışma grubunda hemen hemen aynı olarak tespit edildi.

Maternal-Fetal Tıp Üniteleri Landon 2009 çalışması ile 958 kadını kapsayan randomize çalışmaları sonucunda farklı sonuçlar bildirmişlerdir.(Landon vd., 2009) Diyet danışmanlığı ve kan şekeri takibi yapılan gebeler, perinatal morbidite yönü ile standart obstetrik bakım alan hafif gestasyonel diyabetliler ile karşılaştırılmıştır. Hafif gestasyonel diyabeti olarak gebelik açlık glikoz seviyeleri <95 mg/dL olan kadınlar kabul edilmiştir. Ölü doğum, neonatal hipoglisemi, hiperinsülinemi ve hiperbilirubinemi ve doğum travmasını içeren morbidite oranlarının farklı olmadığını bildirmişlerdir. Önemlisi, tedavi alanlarda kontrol grubuna göre ikincil analizler sonucunda; makrozomi oranı % 50 azalma gösterirken, daha az sezaryen doğum ve omuz distosisinde %4'e karşı%1.5 gibi önemli bir azalma görülmüştür. Amerika Birleşik Devletleri Koruyucu Hizmetler Servisi, 2014 yılında bu iki çalışmaya dayanarak 24. Gebelik haftasından sonra düşük riskli kadınlarda genel taramayı önermektedir. Bununla birlikte, bu birim 24 haftadan önce yapılan taramanın faydalarına-zararlarına ilişkin kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Gestasyonel Diyabet taramasında optimal OGTT için fikir birliği bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2013 ve ADA 2017a yılında 75 gr, 2 saatlik OGTT'yi önermekle birlikte, iki aşamalı stratejinin tanı anlamında daha başarılı olduğunu belirtmektedirler.(ADA, 2017; WHO, 2013) Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde ACOG' un 2017a önerileri doğrultusunda gece açlıktan sonra 100 gr, 3 saatlik OGTT yapılmaktadır.(ADA, 2017) Tanısal 100 gr OGTT'nin yorumlanması için önerilen kriterler Tablo-9'da verilmiştir. Bu kriterlere göre kan şekeri gece açlığından sonra bakılır ve iki veya daha fazla eşit-yüksek değer tanı koydurucudur. NDDG'de serum glikoz değerine bakılırken, Carpenter-Coustan kriterleinde plazma veya serum glikoz değerine bakılmaktadır. Tablo-9'daki veriler Ferrara (2002) yılı çalışmasına ait olup, Amerikan Diyabet Derneğinin 2017a yayınından alınmıştır.(ADA, 2017; Ferrara vd., 2002) Maternal-Fetal Tıp Ağı'nın ikincil analizinde, (2016) yılında Harper ve arkadaşları Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) veya Carpenter-Coustan tanı kriterlerinin her ikisinin de tedaviden yararlandığını göstermişlerdir.(Harper vd., 2016) Bununla birlikte, Carpenter-Coustan kriterleri esas alındığında tedavi edilmesi gereken omuz distosisi sayısı daha

yüksektir. Parkland Hastanesinde teşhis için NDDG tarafından önerilen 75 gr OGTT kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo-9: GDM Tanısında 100gr OGTT Eşik Değerler

	NDDG		Carpenter-Coustan	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
Açlık	105	5,8	95	5,3
1.saat	190	10,6	180	10,0
2.saat	165	9,2	155	8,6
3.saat	145	8	140	7,8

2.7.1.1 Hiperglisemi ve Gebelikteki Olumsuz Etkileri Çalışması

HAPO Study Cooperative Research Group 2008 yılında dokuz ülkede 15 merkezde 23.325 gebe üzerinde yapılan 7 yıllık uluslararası bir epidemiyolojik çalışma yapmıştır.(HAPO, 2008) Bu çalışma GDM'lilerde üçüncü trimesterde glikoz seviyesinin, olumsuz fetal sonuçlar ile ilişkisini analiz etmiştir. Genel popülasyondaki 24-32 haftalık gebelere gece açlıktan sonra 75 gr OGTT yapıldı. Açlıktan sonra 1 ve 2. saatte de glikoz seviyesi ölçüldü. Çalışma kör çalışma olduğundan tedavi edilmesi gereken hastaların çalışmadan çıkarılması gerekiyordu. Bu üç zamanda bakılan değerler 7'şer katogoriye ayrıldı. Bu değerlerin; doğum ağırlığı > 90 persentil (LGA), ilk sezaryen doğum, neonatal hipoglisemi ve kordon serumu C-peptidi düzeyi > 90 persentil ile ilişkilerine bakıldı. Her sonucun olasılıkları, en düşük kategori esas alınarak yapıldı. Örnek olarak açlık plazma glikozu ≤ 75 mg/dL referans grup olarak alındı. Bulgular genel olarak artan plazma glikoz seviyesinin artan olumsuz sonuçlara yol açtığını göstermiştir. Ecker ve Greene (2008) yılında hafif karbonhidrat intoleransının tedavisinin klinik sonuçlarını göstermenin zor olacağı kanaatine varmışlardır.(Ecker & Greene, 2008)

Klinik araştırmalar ile faydaları kanıtlanıncaya kadar kriter değişiklikleri makul olmadığı fikrini paylaşmaktayız. Bu fikir 2013 yılında NIH Kalkınma Konferansı Mutabakatı ile de onaylandı.(NIH, 2013)

2.7.1.2 IADPSG

IADPSG 2008 yılında gebelik diyabetinin teşhis ve sınıflaması konulu bir konferansa sponsor olmuştur. HAPO çalışması incelendikten sonra, gebelikteki hipergliseminin teşhis ve sınıflandırılmasına yönelik öneriler için panel yapıldı. Bu panelde aşikar diyabet teşhisi için Tablo-4'deki yaklaşım benimsenirken, gestasyonel diyabette 2 saat 75 gr tek aşamalı OGTT önerildi. Açlık 1. ve 2. saat eşik değerler için HAPO çalışma kohortunun ortalama glukoz konsantrasyonları dikkate alındı. Bu glikoz seviyesi eşikleri, LGA doğum ağırlığı ve kordon serum C-peptid seviyeleri > 90 persentil gibi sonuçların olasılık oranları kullanılarak bulunan 1.75 katsayısı kullanılarak türetilti. Tablo-7'de verilen eşik değerlerden bir tanesinin yüksekliği GDM tanısı koymak için yeterlidir. Cundy (2012) yılındaki çalışmasına göre; bu tavsiyelerin uygulanması, ABD'de gestasyonel diyabet prevalansını yüzde 17,8'e yükseltecektir.(Cundy, 2012) Başka bir ifade ile tedavileri için kanıt bulunmayan, hafif gebelik diyabeti olan kadınların sayısı yaklaşık üç kat artacaktır.

Feldman ve arkadaşları (2016)'da 6000'den fazla kadını içeren çalışma ile IADPSG uygulanmasının öncesi ve sonrasını değerlendirildi.(Feldman vd., 2016) Yeni strateji GDM tanı oranlarında önemli bir artışla ilişkili bulunurken, iki aşamalı yaklaşımla karşılaştırıldığında düşük makrozomi oranları ile ilişkili bulunmamıştır. Dikkat çekici bir şekilde, IADPSG tavsiyelerinin benimsenmesiyle daha yüksek bir birincil sezaryen doğum oranı tespit ettiler. ADA 2013, 2017a bültenlerinde bu yeni yaklaşımın benimsenmesi tavsiye etmiş olmasına rağmen, şimdiki verilerin iki aşamalı bir stratejiyi de desteklediğini kabul ediyorlar. (ADA, 2013, 2017)

2.7.1.3 NIH Konsensüs Geliştirme Konferansı

Gestasyonel Diabetes Mellitus teşhisindeki farklı önerileri değerlendirmek üzere 2013 yılında NIH Mutabakat Geliştirme Konferansı toplandı.(NIH, 2013) Bu konferans, multidisipliner bir planlama komitesinden gelen girdileri içeriyordu. Kanıta Dayalı Uygulama Merkezi ve Sağlık Hizmetleri Araştırma Kalite Ajansı tarafından sistematik kanıt incelemesi, uzman tanıklığını içerirken tarafsız bir panel raporlama birimine de sahipti. Panel, dünya çapındaki standardizasyonun potansiyel faydaları olduğu sonucuna varmıştır. Ancak, IADPSG tarafından önerildiği gibi tek aşamalı tanı sürecini kabul etmek için yetersiz kanıt olduğu kanaatine vardı. Ayrıca, daha önce de belirtildiği gibi, bu bulgular ışığında ACOG 2017 yılında gestasyonel diyabet teşhisinde iki aşamalı tarama ve tanısal yaklaşımı desteklemeye devam etmektedir.(ACOG, 2017) ACOG tek adımlı yaklaşım ile gebelik

diyabeti insidansının üçe katlanmasını telafi edecek maternal veya perinatal sonuçlarda önemli bir gelişme olmadığını not etti ve bu karar tarafımızdan desteklenmektedir.

2.7.2 Maternal ve Fetal Etkiler

Gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları, pregestasyonel diyabetlilerden farklıdır. Sheffield (2002) yılındaki çalışmasına göre aşikar diyabetli kadınların aksine, gebelik diyabeti olan kadınlar genel popülasyona göre daha yüksek anomalili fetüs oranlarına sahip görünmemektedirler.(Sheffield, 2002) Fadl, (2010) yılındaki İsveç Tıbbi Doğum kayıtlarından 1 milyondan fazla kadını kapsayan çalışmasında majör malformasyon oranlarını gestasyonel diyabetiklerin fetüslerinde %2,3 kontrol grubuna %1,8 olarak bulmuştur. (Fadl vd., 2010) Bu çalışmada ölü doğum oranı daha farklı değildi. Jovanovic ve arkadaşları tarafından yapılan (2015) yılındaki çalışmada, 2005-2011 yıllarındaki 800.000'den fazla gebe analiz edilmiş ve benzer ölü doğum oranı bulunmuştur.(Jovanović vd., 2015) Açlık kan şekeri yüksek olan kadınlarda açıklanamayan ölü doğum oranı aşikar diyabeti olanlara benzer şekilde yüksek bulunmuştur. Progresif maternal hiperglisemi ile artan bu risk, var olan diyabeti gebeliğin erken döneminde tanımlamanın önemini vurgulamaktadır. Aşikar diyabetlilerde olduğu gibi gestasyonel diyabetlilerde de, daha yüksek bir hipertansiyon oranı ve artmış sezaryen doğum gibi olumsuz maternal etkiler söz konusudur.

2.7.2.1 Fetal Makrozomi

Gestasyonel diyabet ile ilişkilendirilen birincil etki aşırı fetal boyut veya makrozomidir. Perinatal hedef, makrozomideki omuz distosisinin eşlik ettiği doğum travması ve zor doğumdan kaçınmaktır. (2013) yılında Cheng ve arkadaşlarının 80.000'den fazla Çinli kadını karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada, omuz distosisi riski 3500 gr. altındaki doğum ağırlığına göre 4200 gr üzerindeki doğumlarda 76 kat fazla bulunmuştur.(Cheng vd., 2013) Ancak önemli olan diyabetli kadınlarda omuz distosisi oranı %2'den düşük bulunmuştur. Gebelik diyabeti kesinlikle bir risk faktörü olmasına rağmen, omuz distosisi ile komplike olan gebelerin sayısı küçük bir sayıya tekabül etmektedir. Durnwald (2004) yılındaki çalışmasına göre; diyabetik annelerin makrozomik yenidoğanlarında yaygın görülen aşırı omuz ve gövde yağlanması teorik olarak omuz distosisi veya sezaryen doğumu predispoze etmektedir.(Durnwald vd., 2004) Landon ve arkadaşları (2011) yılında, 50 gr glikoz taraması sonucu <120 mg/dl olan kadınlar ile hafif gestasyonel diyabetli kadınların omuz distosisi oranlarını sırasıyla <% 1 ve yaklaşık %4 olarak tanımladılar.(Landon vd., 2011) Ancak Buhling ve arkadaşları (2012) yılında fetal adipoz ölçümü yaptıkları prospektif bir çalışmada

630 gebelik diyabetli kadın ile 142 diyabet olmayan kadın arasında hiçbir fark bulamadılar.(Buhling vd., 2012) Bu durum başarılı gestasyonel diyabet tedavisine atfedilmiştir. Kapsamlı kanıtlar, insülin benzeri büyüme faktörlerinin de fetal büyüme üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu proinsülin benzeri polipeptitler, hemen hemen tüm fetal organlar tarafından sentezlenir ve hücrenin farklılaşma ve bölünmesi için güçlü uyarıcılarıdır. Luo ve arkadaşları (2012) yılında insülin benzeri büyüme faktörü-1'in doğum ağırlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.(Z.-C. Luo vd., 2012) HAPO çalışması araştırmacıları 75 gr OGTT'yi takiben artan maternal glikoz seviyeleri ile kordon serumu C-peptid seviyelerinde dramatik artışlar olduğunu bildirmişlerdir.(HAPO, 2008) Grissa (2010), Loukovaara (2004) ve Mazaki-Tovi'nin (2005) yılındaki çalışmalarına göre makrozomide yer alan diğer faktörler arasında epidermal büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, leptin ve adiponektin sayılabilir.(Grissa vd., 2010; Loukovaara vd., 2004; Mazaki-Tovi vd., 2005)

2.7.2.2 Neonatal Hipoglisemi

Harris (2012) çalışmasına göre hiperinsülinemi, doğumdan birkaç dakika sonra şiddetli hipoglisemiye neden olabilmekle birlikte, bu durum ancak %75 oranında ilk 6 saatte meydana gelmektedir.(Harris vd., 2012) Neonatal hipogliseminin tanımı tartışmalıdır ve önerilen eşik değerler 35 ile 45 mg/dL arasında değişmektedir. Hay (2009) çalışmasına göre NIH konferansı term yenidoğanlarda 35 mg/dl eşik değer kullanımını desteklemekle birlikte, bu uygulamanın kesin olarak kanıta dayalı olmadığı konusunda uyarılmıştır.(Hay vd., 2009; NIH, 2013) 2008 HAPO çalışmasında tanımlandığı üzere maternal OGTT yüksek sonuç değerleri ile klinik neonatal hipoglisemi insidansında artış olmaktadır.(HAPO, 2008) %1 ile 2 arasında değişen sıklıkla görülürken, açlık kan şekeri değeri 100 mg/dl üzerindeki kadınlarda % 4.6'ya kadar yükselebilmektedir. Benzer şekilde Cho ve meslektaşları (2016) yılında 3000'den fazla Koreli kadını analiz etti ve 50 gr OGTT ile taranan kadınlardan, 200 mg/dl üzerinde sonucu olanların 140 mg/dl altında değeri olanlara göre yenidoğanlarında 84 kat daha fazla neonatal hipoglisemiye olasılığı saptadılar.(Cho vd., 2016) Yenidoğan hipoglisemi riski, göbek kordonu C-peptid seviyeleri ile ilişkilidir. Ancak Mitanchez (2014) yılı çalışmasına göre risk maternal diyabet teşhisinden bağımsız olarak doğum ağırlığına paralel olarak artmaktadır.(Mitanchez vd., 2014)

2.7.2.3 Maternal Obezite

Ehrenberg (2004), Mission (2013) yılındaki çalışmalarına göre; gestasyonel diyabetli kadınlarda maternal vücut kütle indeksi, makrozomi için glikoz intoleransından çok daha önemli bir risk faktörüdür.(Ehrenberg vd., 2004; Mission vd., 2013) Stuebe ve ortakları (2012) yılında tedavi edilmemiş hafif gebelik diyabeti olan kadınlar ve normal glukoz tolerans testi sonuçları olan kadınlar ile ilgili ikincil bir analiz yaptılar.(Stuebe vd., 2012) Analiz sonucunda yüksek BMI seviyelerinin glikoz seviyelerinden bağımsız olarak artan doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu buldular. Kim (2014) yılında 600.000'den fazla gebenin analizinde gestasyonel diyabet, obezite veya gestasyonel kilo alımını karşılaştırmıştır ve LGA yenidoğanlarına en az katkıyı GDM vermiştir.(Kim vd., 2014) LGA yenidoğanları için en yüksek risk maternal obeziteye eklenen aşırı kilo alımı olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde, Egan ve arkadaşları (2014) yılındaki çalışmalarında GDM'lilerde gebelikte aşırı kilo alımının yaygın olduğunu ve fetal makrozomi için ilave bir risk oluşturduğunu bulmuşlardır.(Egan vd., 2014) Maternal trunkal obezitede gebelik diyabeti için risk daha fazladır ve bu durum ağırlık dağılımının gebelik diyabetinde rol oynadığını göstermektedir. Suresh ve arkadaşları (2012) çalışmalarında; 18-22 gebelik haftasında sonografi ile ölçülen maternal abdominal subkutan yağ kalınlığının VKİ ile korele olduğunu ve bunun daha iyi bir gestasyonel diyabet göstergesi olduğunu doğruladılar.(Suresh vd., 2012)

2.7.3 GDM Tedavi-Yönetim

Gestasyonel diyabetli kadınlar açlık kan şekeri seviyelerine göre iki fonksiyonel sınıfa ayrılabilir. ACOG 2017a önerisine göre farmakolojik yöntemler, diyet ile açlık kan şekeri <95 mg/dl veya 2 saatlik yemek sonrası plazma glukozu <120 mg/dl olmaması durumunda önerilmektedir.(ACOG, 2017) Daha düşük derecelerde açlık hiperglisemisi olan kadınlarda farmakolojik tedavinin yeri olup olmadığı açık değildir. Fetal riski önlemek için ideal glikoz hedeflerini belirlemeye yönelik kontrollü çalışma yapılmamıştır. Öte yandan, 2008 yılındaki HAPO çalışması, diyabet teşhisi için kullanılan eşik glikoz değerlerinin altındaki seviyelerde de fetal risk artışı göstermiştir.(HAPO, 2008) Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansında Metzger (2007) çalışmasına göre kapiller açlık kan şekeri seviyesinin ≤ 95 mg/dL tutulması tavsiye edildi.(Metzger vd., 2007) Hartling ve arkadaşlarının (2013) yılındaki sistematik incelemesine göre tedavi edilen gebelik diyabeti önemli ölçüde daha düşük preeklampsi, omuz distosisi ve makrozomi insidansına yol açmaktadır.(Hartling vd., 2013) Örneğin, tedaviden sonra 4000 gr üzerinde doğmuş bir bebek için hesaplanan risk oranı 0.50'tir. Araştırmacılar, özellikle glikoz değerleri sadece orta derecede yükseldiğinde bu sonuçlar için

atfedilen riskin düşük olduğuna dikkat çekmişlerdir. Daha da önemlisi, yenidoğan hipoglisemisine veya gelecekteki metabolik sonuçlara etkisinin gösterilememiş olmasıdır.

2.7.3.1 Diyabetik Diyet

Beslenme talimatları, normoglisemiyi sürdürmek ve ketozisi önlemek için genellikle karbonhidrat kontrollü bir diyet içerir. Buna günlük ortalama olarak 30-35 kcal/kg kalori alımı eşlik etmektedir. Moreno-Castilla ve ortakları (2013) yılındaki randomize çalışmalarında gebelik diyabeti olan 152 kadının %40 ve %55 olan günlük karbonhidrat diyeti yüzdelarını karşılaştırdılar, insülin düzeylerinde ve gebelik sonuçlarında fark bulamadılar.(Moreno-Castilla vd., 2013) ACOG 2017 yılında karbonhidrat alımının toplam kaloronin %40'ı ile sınırlı olması gerektiğini önermektedir.(ACOG, 2017) Kalan kalorilerin, %20'si protein ve %40'ı yağ olacak şekilde paylaştırılır. Gestasyonel diyabetli kadınlar için en uygun beslenme yaklaşımı belirlenmiş değildir.

Wei, (2016) yılında düşük glisemik indeksli diyet denemelerinin bir meta analizini yapmıştır; kompleks karbonhidrat ve lifli diyet oranı yüksek beslemenin gebelik diyabeti olan kadınlarda makrozomi ve insülin kullanma olasılığını azalttığını tespit etmiştir.(Wei vd., 2016) Bununla birlikte, tek başına çeşitli diyet yaklaşımlarıyla başarılabilecek şeylerin sınırları olduğunu ifade etmektedirler. Most ve Langer (2012) yılındaki çalışmalarda insülin kullanımını obez GDM'lilerde aşırı doğum ağırlığı riskini azaltmada etkili olarak bulmuşlardır.(Most & Langer, 2012) Casey ve arkadaşları (2015b) çalışmalarında; hafif gebelik diyabeti olan morbid obez kadınlar için tek başına diyet tedavisinin, neonatal yağ kütlelerini veya LGA doğum ağırlıklarını azaltmadığını bulmuşlardır.(B. Casey vd., 2014)

2.7.3.2 Egzersiz

Birkaç çalışmada, özellikle gestasyonel diyabetli kadınlar için egzersiz değerlendirildi. ACOG 2017 yılında (a ve b) hamilelerde ve GDM'lilerde aerobik ve kuvvetlendirici egzersizi içeren düzenli fiziksel aktivite önermektedir.(ACOG, 2017) Russo ve Sanabria Martinez'in (2015) yılındaki iki metaanalizi, hamilelik sırasındaki düzenli egzersiz programlarının hamilelikteki kilo alımını azalttığını ve gebelik diyabeti geliştirme riskini azalttığını göstermektedir.(Russo vd., 2015; Sanabria-Martínez vd., 2015) Jovanovic-Peterson (1989) çalışmasına göre hamilelik sırasındaki egzersiz Gestasyonel diyabetli kadınlarda glikoz seviyelerini de düşürmektedir.(Jovanovic-Peterson vd., 1989)

2.7.3.3 Glukoz Takibi

Hawkins ve arkadaşları (2008) yılında; GDM'li diyet yapan ve kişisel kan şekeri takibi yapan 315 hastayı, diyet yapan ve haftalık obstetrik kontrolleri sırasında açlık glikozu değerlendirmesi yapılan 615 hasta ile karşılaştırdı.(Hawkins vd., 2008) Bu çalışmaya göre günlük kişisel kan şekeri izlemi yapanlarada daha az makrozomik yenidoğan vardı. Ayrıca sadece klinikte değerlendirilen kadınlara göre, tanıdan sonra daha az kilo aldılar. Bu bulgular, gestasyonel diyabetlilerde diyetle tedavi ile beraber kişisel kan şekeri takibinin yaygın uygulamasını desteklemektedir. DeVeciana, (1995) çalışmasına göre, gebelik diyabetinde yemek sonrası gözetim yemek öncesi gözetimden üstündür. (de Veciana vd., 1995) Parkland Hastanesinde diyetle tedavi edilen gebelik diyabeti olan kadınlarda yemek sonrası monitöre geçişin etkisi gözden geçirilmiş ve postprandial takibe geçildiğinde haftada 0,63 lb olan ağırlık artışının haftada 0,45 lb'ye gerilediği tespit edilmiştir. ACOG 2017a ve ADA 2017b bültenlerinde günde dört kez glikoz değerlendirmesini önermektedirler.(ACOG, 2017; ADA, 2017) Açlık kan şekeri ile ilk kontrol yapılır ve yemekten 1 veya 2 saat sonra diğerlerine bakılır.

2.7.3.4 İnsulin Tedavisi

Gebelik diyabetinde beslenme ve egzersiz yoluyla hedef glikoz seviyelerine tutarlı bir şekilde ulaşamadığında insülin standart tedavi yöntemidir. Plasentayı geçmez ve sıkı glisemik kontrol elde edilebilir. Gebelik diyabeti olan kadınlarda insülin tedavisi tipik olarak açlık kan şekeri düzeyleri 95 mg/dl üzerinde dirençli olarak seyrediyorsa eklenmektedir. ACOG 2017a bülteninde, ayrıca 1 saatlik postprandiyal seviyeleri sürekli olarak 140 mg/dl'nin üzerinde veya 2 saatlik seviyeleri 120 mg/dl üzerinde olanlarda insülin düşünülmesini önermektedir.(ACOG, 2017) Önemlisi, aşikar diyabetli kadınların hastalık yönetiminde bu eşiklerin tümü, önerilerden çıkarılmıştır. ACOG 2017a önerisi, insülin başlanırsa, başlangıç dozu tipik olarak 0.7-1.0 IU/ kg /gün ve bölünmüş dozlar halinde verilmesidir. Orta etkili ve kısa etkili insülinin bir kombinasyonu kullanılabilir ve doz ayarlamaları, günün belirli zamanlarında bakılan glikoz seviyelerine göre yapılır. Parkland Hastanesinde, başlangıç günlük dozunun üçte ikisi sabah kahvaltıdan önce ve üçte biri akşam yemeğinden önce verilmektedir. İçerik olarak sabah dozunun, üçte biri regüler insülin ve üçte ikisi Nötr Protamin Hagedorn'dur. Akşam dozunda ise yarısı regüler insülin ve diğer yarısı Nötr Protamin Hagedorn'dur. Bu kadınlar için insülin eğitimi, ayaktan özel bir poliklinikte veya kısa süreli yatışta hastanede verilmelidir. İnsülin aspart ve insülin lispro

gibi insülin analogları regüler insüline göre daha hızlı etki başlangıcına sahiptir ve teorik olarak postprandiyal glikoz kontrolüne yardımcı olabilir. Gestasyonel diyabetli hastalarda bu analog insülinler ile deneyim sınırlıdır. Singh ve çalışma arkadaşları (2009) yılındaki çalışmalarında; geleneksel insülinlere kıyasla bir fayda tespit etmediler.(S. R. Singh vd., 2009)

2.7.3.5 Oral Hipoglisemik Ajanlar

Gestasyonel diyabette persiste hiperglisemi için ilk tercih edilen ilaç insülinidir. Bununla birlikte, ACOG 2017a ve ADA 2017b bültenlerinde; Langer (2000), Nicholson (2009) ve Rowan (2008) yıllarındaki çalışmalarının gliburit veya metforminin güvenliğini ve etkinliğini desteklediğini kabul etmektedirler.(ACOG, 2017; ADA, 2017; Langer vd., 2000; Nicholson vd., 2009; Janet A. Rowan vd., 2008)

Balsells ve arkadaşları (2015) yılında, kullanılan ilaçları insülinle ve birbirleriyle karşılaştıran meta analiz yaptılar.(Balsells vd., 2015) Gliburiti insülinle karşılaştıran yedi çalışmada, daha yüksek doğum ağırlığı, daha fazla makrozomi ve daha sık neonatal hipoglisemi gliburit ile ilişkili bulundu. Metformini insülin ile karşılaştırılan altı çalışmada, daha az maternal ağırlık artışı, daha fazla preterm doğum ve daha az şiddetli neonatal hipoglisemi metformin ile ilişkili bulundu. Tüm çalışmaların ortalaması olarak, gliburit ile tedavi edilen kadınların % 6'sında ve metformin ile tedavi edilenlerin % 34'ünde başarısızlıklar meydana geldi. Oral hipoglisemik ajanları birbirleri ile karşılaştıran iki çalışmada, metformin tedavisi daha az maternal kilo alımı, daha düşük doğum ağırlığı ve daha az makrozomi ile ilişkili bulundu. Bu iki çalışmaya göre her iki ajanın tedavi başarısızlık oranları insülin ile karşılaştırıldığında eşit olarak bulundu. Casey ve arkadaşları (2015a) randomize çalışmalarında hafif gestasyonel diyabetli 395 kadında diyet tedavisine ek olarak gliburit tedavisi alanları karşılaştırdılar ve gebelik sonuçları açısından kayda değer bir iyileşme belirlemediler.(B. M. Casey vd., 2015)

Gliburit ile tedavi edilen kadınlar arasında olası olumsuz sonuçlara ilişkin endişeler ortaya çıktı. İlk olarak, Caritis (2013) çalışmasına göre metformin gibi gliburit de plasentayı geçer ve fetüste maternal düzeylerin üçte ikisinden fazla konsantrasyonlara ulaşır. (Caritis & Hebert, 2013) Ek olarak, Castillo (2015) çalışmasında insülin veya gliburit ile tedavi edilen gestasyonel diyabetik 9000'den fazla kadın incelendi; yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, solunum sıkıntısı ve yenidoğan hipoglisemisi oranlarında gliburit kullananlarda önemli bir artış gösterdi.(Camelo Castillo vd., 2015) Metformin, maternal düzeylere benzer şekilde fetal serum konsantrasyonlarına ulaşır. Bununla birlikte, Rowan (2008) randomize

çalışmasında gebelik diyabeti olan 751 kadının metformin veya insülin tedavisinin kısa süreli perinatal yan etkileri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı(Janet A. Rowan vd., 2008). Sonuçlar; yenidoğan hipoglisemisini, respiratuvar distres sendromunu, fototerapi, doğum travması, APGAR skorunun 5. dakikada 7 ve altında olmasını ve erken doğumu içeriyordu. Ayrıca Rowan (2011) çalışmasına göre 2 yaşında da bu bebeklerin genel büyümesi farklı değildi.(J. A. Rowan vd., 2011) Yine de metformine maruz kalan çocuklarda yağ dağılımı daha uygun bir modele doğru eğilim göstermiştir. Ljäs, (2015) daha küçük randomize metformin çalışmasına göre, metformine maruz kalan fetüsler 18. ayda biraz daha ağırdı, ancak erken motor veya dil gelişiminin belirteçleri insüline maruz kalanlara kıyasla farklılık göstermemiştir.(Ljäs vd., 2015) FDA gebelik diyabetinin tedavisinde gliburid ve metformini onaylamamıştır. Ancak, ACOG 2017a önerisinde gebelik diyabeti olan kadınlarda ikinci basamak glisemik kontrol için her ikisini de makul seçenekler olarak kabul etmektedir. Uzun vadeli sonuçlar tam olarak incelenmemiştir ve komite güncel verilerin güvenli olduğunu esas alarak bu öneride bulunmaktadır.

2.7.4 Doğum Yönetimi

Genel olarak, insülin kullanmayan gestasyonel diyabetli kadınlar için erken doğum veya diğer müdahaleli doğum nadiren gereklidir. Antepartum fetal testin değeri veya zamanlaması ile ilgili konsensüs yoktur. Artan ölü doğum riski nedeniyle pregestasyonel diyabetli kadınlar için bu test önerilmektedir. ACOG 2017a önerisinde gebelik diyabeti ve zayıf glisemik kontrolü olan kadınlarda fetal takibi onaylamıştır. Parkland Hastanesi'nde, gebelik diyabeti olan kadınlara üçüncü trimesterde rutin olarak günlük bebek hareketleri sayımı takibi önerilmektedir. İnsülin kullanan kadınlara 34. gebelik haftasından sonra yatarak tedavi ve haftada üç kere antepartum izlem önerilmektedir.

Gebelik diyabeti olan ve yeterli glisemik kontrolü olan kadınlar ekspektan yönetilir. Omuz distosisini önlemek için elektif doğum indüksiyonu veya kendiliğinden doğum tartışmalıdır. Alberico ve arkadaşları (2017) yılında gestasyonel diyabetli 425 kadındaki randomize çalışmalarında; 38-39. haftada indüklenen grup ile 41. haftaya kadar spontan takip edilen iki grubu karşılaştırdılar.(Alberico vd., 2017) Zayıf bir çalışma olmasına rağmen, indüksiyon yapılan grupla spontan takip edilen grup arasında sezaryen doğum oranlarında %12,6 ya karşı %11,8 gibi klinik olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bununla birlikte, erken doğum indüksiyonu ile neonatal hiperbilirubinemi oranları önemli ölçüde yüksekti ve ironik olarak üç kat daha fazla omuz distosisi oranı vardı.

Gebelik diyabeti olan 8392 Kanadalı kadını içeren retrospektif kohort çalışmasında, Melamed ve arkadaşları (2016) yılında; 38 veya 39. haftada rutin rutin doğurtulanlarda daha düşük sezaryen oranı görmüş, ancak artmış neonatal yoğun bakım ünitesine kabul oranı ile karşılaşmışlardır.(Melamed vd., 2016) American College of Obstetricians and Gynecologists 2017a önerisinde diyetle tedavi edilen gestasyonel diyabetli kadınlarda 39. gebelik haftasından önce rutin doğum indüksiyonu yapılmamasını önermektedir. Parkland Hastanesinde; diyet tedavisi gören kadınlar gebelik diyabeti için elektif olarak indüklenmez. İnsülin ile tedavi edilenler ise 38. gebelik haftasında doğurtulur.

Aşırı büyümüş fetüslerde brakial pleksus yaralanmalarını önlemek için elektif sezaryen doğum bir başka önemli konudur. ACOG 2017a bülteninde; gestasyonel diyabetli kadınlarda sonografik olarak tahmin edilen ağırlığı 4500 gr üzerinde olan fetüslerde doğum travması riskinden kaçınmak için sezaryen doğumun önerilmesi için verilerin yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Garabedian ve arkadaşları (2010) yılında, 588 kişiyi kapsayan sistematik incelemelerinde; gestasyonel diyabetli ve tahmini fetal ağırlığı ≥ 4500 gr olan kadınlarda kalıcı brakial pleksus yaralanmasından kaçınmak için sezaryen doğumun gerekli olacağı sonucuna vardılar.(Garabedian & Deruelle, 2010)

Scifres ve meslektaşları tarafından (2015) yılında, gebelik diyabeti olan 903 kadının retrospektif analizinde, son 1 ay içinde yapılan sonografik değerlendirmelerde fetüslerin tipik olarak LGA'da olduğu gibi fetal kilolarının aşırı olduğu gösterilmiştir.(Scifres vd., 2015) LGA fetüsü olduğu tahmin edilen kadınların yalnızca % 22'si aşırı büyümüş bir yenidoğan doğurdu. ACOG 2016a bülteninde fetal ağırlığı tahmini 4500 gr ve üzerinde olan diyabetik kadınlarda profilaktik sezaryen doğumun düşünülebileceğini onaylamaktadır. (ACOG, 2016)

2.7.5 Postpartum Değerlendirme

O'Sullivan (1982) çalışmasına göre gebelik diyabeti olan kadınlarda 20 yıl içinde aşikar diyabet gelişme olasılığı % 50'dir ve doğum sonrası değerlendirme için öneriler buna dayanmaktadır.(O'Sullivan, 1982) Beşinci Uluslararası Çalıştay Konferansında, Metzger (2007) çalışmasına dayanılarak, GDM'lilerde doğum sonrası 75 gr OGTT ile değerlendirme tavsiye edilmiştir.(Metzger vd., 2007)

Bu öneriler, ADA 2017b sınıflandırma şeması ile birlikte Tablo-10'da verilmiştir. Eggleston ve arkadaşları (2016) yılında 2000'den 2013'e kadar olan sigorta verilerini inceledi ve gebelik diyabetli kadınların sadece yüzde 24'ünün doğum sonrası bir yıl içinde taramaya

tabi tutulduğunu ve yarısından azına 75 gr OGTT uygulandığını tespit ettiler.(Eggleston vd., 2016)

ACOG 2017a bülteninde, doğum sonrası aşikar diyabet tanısı için 4 ile 12. haftada açlık kan şekeri veya 75gr 2 saatlik OGTT tavsiye ediyor. ADA 2017a bülteninde gebelik diyabeti öyküsü olan ancak doğum sonrası normal glikoz değeri olan kadınlar için en az 3 yılda bir tarama önermektedir.

Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar ayrıca, dislipidemi, hipertansiyon ve abdominal obezite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar için de risk altındadırlar. Kessous ve iş arkadaşları (2013) yılında 47.909 doğum yapmış kadın üzerinde yapılan çalışma ile sonraki hastaneye yatışları kardiyovasküler morbiditeye yönünden değerlendirdiler.(Kessous vd., 2013) Yaklaşık 5000 gestasyonel diyabetli kadının kardiyovasküler morbidite nedeniyle hastaneye kaldırılma olasılığı 2.6 kat daha yüksekti. Varner tarafından (2017) yılında yapılan başka bir çalışmada 483 kadın hafif gestasyonel diyabet teşhisi konulmasından 5 ila 10 yıl sonra değerlendirildi.(Varner vd., 2017) Araştırmacılar gebeliğe ek olarak metabolik sendrom gelişme riskinde artış saptamadılar. Bununla birlikte, takip eden gebelikte gebelik diyabeti gelişirse müteakip gebeliklerde diyabet riski dört kat artmaktadır.

2.7.6 Tekrarlayan Gestasyonel Diyabet:

Schwartz (2015) yılında 1973'ten 2014'e kadar yayınlanan raporların meta analizinde, gestasyonel diyabet nüks oranını % 48 olarak bulmuştur.(Schwartz vd., 2015) Primiparalarda oran %40 ile multiparlardaki % 73' e göre daha düşüktü. Schwartz (2016) yılında aynı araştırmacılar grubu ile gestasyonel diyabette ek risk faktörü olarak; maternal VKİ, insülin kullanımı, fetal makrozomi ve kilo alımını araştırdılar.(Schwartz vd., 2016) Egzersiz ve hamilelikler arasında kilo kontrolü gibi yaşam tarzı davranış değişiklikleri gestasyonel diyabet tekrarını önlemede muhtemelen etkili görünüyor. Guelfi ve arkadaşları (2016) yılındaki randomize çalışmalarında, kadınların sonraki gebeliklerinde 14 haftadan önce başladıkları egzersiz programı ile daha düşük bir nüks oranı gösteremediler.(Guelfi vd., 2016) Ehrlich ve arkadaşları ise 2011 yılında, ilkinde gebelik diyabeti olan aşırı kilolu veya obez olan kadınlarda en az iki birim VKİ azalmasını, müteakip gebelikte daha düşük gestasyonel diyabet riski ile ilişkili bulmuşlardır.(Ehrlich vd., 2011)

Tablo-10: Beşinci Uluslararası Çalıştay-Konferansı, GDM Sonrası
Metabolik Değerlendirme Önerileri; (ADA, 2013, 2017; Metzger vd., 2007)

Zaman	Test	Amaç
Doğum sonrası(1-3 gün)	Açlık veya anlık kan şekeri	persistansı tespit etmek- Aşikar DM tanısı
Erken postpartum(6-12 hf)	75 gr 2 saat OGTT	Glikoz metabolizmasının postpartum sınıflaması
Postpartum (1 yıl)	75 gr 2 saat OGTT	Glikoz metabolizmasını değerlendirmek
Yıllık	Açlık kan şekeri	Glikoz metabolizmasını değerlendirmek
Üç yıllık	75 gr 2 saat OGTT	Glikoz metabolizmasını Değerlendirmek
Gebelik öncesi	75 gr 2 saat OGTT	Glikoz metabolizmasını Sınıflamak
2013 ADA Sınıflaması (ADA, 2013)		
Normal değerler	Bozulmuş açlık glikozu Bozulmuş glikoz toleransı	Diabetes mellitus
Akş <100 mg/dl	100-125 mg/dl	>125 mg/dl
2. saat <140mg/dl	2. saat >140-199 mg/dl	2. saat >201 mg/dl
HbA1c <%5.7	HbA1c : % 5.7-6.4	HbA1c > 6.4

2.8. Chemerin

2.8.1. Genel Bilgiler

Adipoz doku 1994 yılında leptinin keşfi sonrasında pasif enerji deposu olmaktan çıkmış ve endokrin organ gibi yaklaşım görmeye başlamıştır. Bu keşif sonrasında “Adipokinler” veya “adipositokinler” adı verilen birçok molekül tanımlanmıştır. (Wozniak vd., 2009) Başlıcaları; leptin, adiponektin, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) dır. Son yıllarda ise chemerin metabolik etkileri ile güncel bir çalışma konusu

olmuştur. (Kershaw & Flier, 2004; Raucci vd., 2013). Adipoz doku bu moleküller aracılığı ile lokal-otokrin , parakrin ve aynı zamanda endokrin etkilere sahiptirler. Adipoz doku; adipositlere ek olarak fibroblastlar, pre-adipositler, endotel hücreleri, makrofajlar, epitelyum hücreleri ve lökositlerden oluşmaktadır ve sistemik metabolizmanın düzenlenmesinde endokrinolojik anlamda önemli rol üstlenmektedir. Adipokinler hedef hücrelerindeki ilgili reseptörlere bağlanarak ve belirli hücre içi sinyal yollarının tetiklenmesi sonucu etki gösterirler. (L. Luo & Liu, 2016). Biyosentezinin, salgılanmasının veya sinyal iletiminin bozulması özellikle obezite ve ilişkili hastalıkların gelişimine sebep olmaktadır. (El husseny vd., 2017)

Chemerin 1997'de psöriatik cilt lezyonlarında retinoik aside duyarlı bir gen olarak keşfedilmiştir. Başlangıçta tazaroten ile indüklenen gen 2 (TIG2) veya retinoik asit reseptör cevaplayıcı 2 (RARRES2) gibi isimler verilmiştir. (Yamawaki vd., 2012) Fonksiyonu başlangıçta belirsiz olan chemerin inflamatuvar sıvılarda saptanması ve 2003 yılında Wittamer V. ve arkadaşlarının çalışması ile proteolitik aktivasyon gerektiren ve antijen sunan hücrelere (APC) özgü yeni, güçlü bir kemoatraktan protein olarak tanımlanmıştır. (Wittamer vd., 2003) (2007)'de kemokin reseptörü 1 (CMKLR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandı olduğu ve adipositlerden yüksek oranda salgılandığı anlaşılmıştır. Yağ dokusunun hem kaynak hem de hedef doku olduğu düşünülmektedir. (Booth vd., 2015; Roh vd., 2007). (2007) yılındaki Bozaoglu K. arkadaşları ve Goralski KB. arkadaşlarının çalışmaları ile Chemerin'in, adiposit farklılaşmasını, glukoz ve lipid metabolizmasında önemli genlerin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiş ve bu veriler ışığında adipogenezi ve adiposit metabolizmasını düzenlediği belirlenerek yeni bir adipokin olarak sınıflandırılmıştır. (Bozaoglu vd., 2007; Goralski vd., 2007). Bozaoglu ve arkadaşlarının (2007) çalışmasına göre adipokinlerin farklılaşmasını sağladığı ve glukoz uptake'inde görev aldığı için yeni bir adipokin olarak sınıflandırılmaktadır (Bozaoglu vd., 2007). Wittamer ve arkadaşları ile Yang ve arkadaşlarının çalışmalarına göre chemerin reseptörü G protein-bağlı reseptör kemokin benzeri reseptör 1 (CMKLR1) üzerinden adipogenezi, anjiyogenezi ve inflamasyonu etkilemektedir. (Wittamer vd., 2003; X. Yang vd., 2018). Obezite, metabolik sendrom ve Tip-2 diyabette ve ayrıca inflamatuvar hastalıklarda lokal veya kan chemerin seviyelerinin artması chemerin bu hastalıkların patogeneziindeki önemli rolü olduğuna dair iddiaları desteklemektedir.(Vermi vd., 2005; Yamawaki vd., 2012).

2.8.2. Chemerinin Yapısı-Sentezi

İlk olarak 163 amino asitten oluşan pre-prochemerin olarak sentezlenmektedir. Pre-prochemerin, N-terminal prosesine tabi tutularak 18 kDa ağırlığındaki inaktif bir protein olan prochemerine (chemerinS163) dönüştürülmektedir. (Ernst & Sinal, 2010; Mattern vd., 2014). Prochemerinin; bilinmeyen bir mekanizma ile N-terminal prosesi ile koagülasyon, fibrinolitik veya inflamatuvar kaskadın hücre dışı proteazları tarafından C-terminalinde bölünme gerçekleşir ve sonuçta aktif chemerin oluşur. (Blundon, 2015). Kimaz aracılığı ile daha fazla bölünen biyoaktif chemerin, chemerinF154' e dönüşür ve deaktive edilir. (Helfer & Wu, 2018). C-terminalinin bölünmesi ile terminal amino asitten yoksun farklı izoform oluşumu ile, prochemerin aktive edilmektedir.(Dupont vd., 2015; Rourke vd., 2013). Chemerin izoform oluşumu, chemerin biyoaktivitesini ve biyolojik işlevlerini tam olarak anlamak için gerekmektedir (Rourke vd., 2013). Elastaz, cathepsin G, triptaz gibi proteazlar prochemerini farklı uzunluklara bölerek, değişik biyolojik aktiviteye sahip farklı biyoaktif izoformların oluşumuna sebep olurlar. (Rourke vd., 2013)

Aktif chemerinin lokal ve sistemik konsantrasyonu, C-terminalindeki proteolitik süreç ile belirlenir. İn vitro ortamda C-terminal olarak chemerin ve prekürsörünün işlenmesi için serin proteazlar tanımlanmıştır. Bu proteazlar biyolojik etkilerini sergilemek için genel olarak hücre dışı matris veya kan plazmasına salgılanırlar. (Helfer & Wu, 2018). Plazmin, elastaz ve katepsin G ile C-terminalindeki proteolitik bölünme sonucu chemerin aktive olur ve çeşitli izoformlar oluşur. Chemerinin bulunduğu yere göre C-terminal bölünmesinin kapsamı değişmektedir. (Ernst & Sinal, 2010). İn vitro rekombinant insan çalışmalarında; kanda chemerin A155, -S157 ve -K158, beyin omurilik sıvısında chemerin K158, batın sıvısında chemerin -S157, hemofiltratta -F154 ve inflamatuvar koşullarda sinovyal sıvıda K158 izoformları tespit edilmiştir.(Ernst & Sinal, 2010; Mattern vd., 2014; Rourke vd., 2013). Bu izoformlardan G152, F154 ve A155 çok düşük aktiviteye sahip veya inaktiftirler. K158 düşük aktiviteye, F156 orta düzeyde yüksek aktiviteye ve S157 ise en yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. (Blundon, 2015). Sağlıklı, normal vücut kütle indeksine sahip kişilerde, total serum/plazma chemerin konsantrasyonu 90 ile 200 ng/ml arasındadır. (Bozaoglu vd., 2009; Chakaroun vd., 2012).

Chemerinin bilinen üç reseptörü vardır. CMKLR1 (ChemR23 ve DEZ olarak da bilinen kemokin benzeri reseptör1) anjiyogenez ve inflamasyon gibi biyolojik fonksiyonları düzenleyen chemerin reseptörüdür ve sinyal aktivitesi mevcuttur. (Buechler vd., 2019; Helfer & Wu, 2018; Wittamer vd., 2003). İkincisi GPR1 (G protein-bağlı reseptör 1) chemerin

reseptörüdür. (Southern vd., 2013) Üçüncüsü CCRL2 (kemokin reseptörü benzeri 2), herhangi bir sinyal aktivitesi göstermediği düşünülen atipik bir kemokin reseptörüdür (Bondue vd., 2011; Zabel vd., 2008). Chemerinin CMKLR1 reseptörü ile dolaşımda ve inflamatuvar sıvılarda etki göstermektedir. Aktif izoformlarının her biri CMKLR1'e farklı afinitelerle bağlanmaktadır (Blundon, 2015). Chemerini bağlayan GPR1 ve CCRL2'nin farmakolojik ve sinyal özellikleri hakkında daha az bilgi vardır. Chemerin CMKLR1 ve GPR1 reseptörlerine daha yüksek afinite ile bağlanırken, CCRL2 reseptörüne ise en düşük afinite ile bağlanmaktadır (Bondue vd., 2011; De Henau vd., 2016).

Chemerin; karaciğerde, adipoz dokuda ve plasentada yüksek oranda bulunmaktadır. Beyaz adipoz dokuda kahverengi adipoz dokudan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Ciltte, üreme sisteminde, adrenal bezde, bağırsakta, pankreasta, solunum yollarında, böbreklerde ve makrofaj, doğal öldürücü hücreler, olgunlaşmamış dendritik hücreler ve lökositler gibi immun sistemde de az miktarda bulunmaktadırlar. (Bozaoglu vd., 2007; Goralski vd., 2007; Helfer & Wu, 2018). CMKLR1 reseptörü de özellikle lökositlerde makrofajlarda, olgunlaşmamış dendritik hücrelerde ve beyaz yağ dokusunda yüksek oranda tespit edilirken, iskelet kası, kemik, akciğer, beyin, kalp, overler ve plasentada daha düşük seviyelerde tespit edilmektedirler (Goralski vd., 2007; Wittamer vd., 2003). GPR1 lökositlerde tespit edilmezken, ağırlıklı olarak glioblastoma hücreleri, beyinden türetilmiş fibroblast benzeri hücre çizgileri ve mikrogliya gibi sinir sistemi hücrelerinde tespit edilmektedir. Cilt hücrelerinde, beyaz adipositlerde, Leydig hücrelerinde ve granülosa hücrelerinde de tespiti yapılmıştır (Goralski vd., 2007; Rourke vd., 2013). CCLR2, adipoz dokuda tespit edilemezken, invivo olarak akciğer endotel hücrelerinde yüksek ve karaciğer endotelinde, kalp, dalak ve lökositlerde düşük seviyelerde tespit edilmiştir (Goralski vd., 2007; Zabel vd., 2008). Chemerin reseptöre bağlanınca hücre içi cAMP azalmakta kalsiyum artmaktadır ve extracellular signal-regulated kinase 1 ve 2 sinyal molekülleri fosforile olur. Bunun sonucunda hücre içi sinyal iletimi yoluyla immün sistem 8 hücreleri üzerinde kemoatraktan etki gelişir. Sonuç olarak chemerin proinflamatuvar bir kemokindir (Bondue vd., 2011).

2.8.3. Chemerinin etkileri ve DM

Adipositlerin farklılaşmasını düzenlemekte ve adipogenez, osteoklastogenez, anjiyogenez, cilt ve adipoz dokuda inflamatuvar süreçlerde rol oynamaktadır. (Mattern vd., 2014). Serum seviyesinin; vücut kütle indeksi, serum trigliserit düzeyi, insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) ve kan basıncı ile ilişkili olduğu

çalışmalarda gösterilmiştir (Bozaoglu vd., 2007; Mattern vd., 2014). Chemerinin otokrin ve parakrin etkileri bilinmektedir. Otokrin etkisi; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyon ile ilgilidir. Parakrin etkisi ise; obezite ile ilişkili olarak kronik düşük dereceli inflamasyon boyunca aktif olmasıdır (Booth vd., 2015). Chemerin ve reseptörünün adipogenezi ve adiposit gelişimini etkilediği moleküler mekanizmalar ve sinyal yolları tam olarak bilinmemektedir (Roh vd., 2007). Son yıllarda Metabolik Sendrom, Tip-2 Diabetes Mellitus, obezite, artrit ve Crohn gibi çeşitli hastalıklarda chemerini irdeleyen klinik araştırmaların sayısı giderek artmaktadır (Rourke vd., 2013). Chemerinin inflamasyonlu dokularda ve sıvılarda; ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda seviyesinin arttığı gösterilmiştir (Weigert vd., 2010). Vermi W. ve arkadaşları çalışmalarında Lupus eritematöz deri lezyonlarında, dermal kan damarlarının endotelinde ve sekonder lenfoid organların yüksek endotel venlerinde immünohistokimyal olarak chemerin göstermişlerdir. (Vermi vd., 2005). Chemerin, CMKLR1 reseptörü ile birlikte inmatür dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini tetiklemekte ve hasarlı bölgeye immün hücrelerin göç etmesini sağlayarak kemoatraktan bir rol oynamaktadır (Goralski vd., 2007; Wittamer vd., 2003).

İnsülin direnci ve subklinik inflamasyon Tip- 2 DM gelişimin aşamalarındandır. Chemerin gerek insülin direnci gerekse de inflamasyon ile ilişkili bir adipokindir. Chemerinin adipositlerde ve de iskelet kasında insülin direncini de içeren, insülin sinyalizasyonunu ve glukoz atılımını etkilediği invitro çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. (Bauer vd., 2012; Sell vd., 2009).

Chemerinin Tip-2 DM için bir belirteç olup olmadığını analiz etmek için Metabolik Sendrom Berlin-Potsdam (MesyBepo) takip çalışmasına dahil edilen diyabeti olmayan 440 katılımcının kan örneklerinde chemerin çalışılmıştır. Katılımcıların ortalama takip süresi 5,3 yıldır, izlem sırasında 33 kişide Tip-2 DM gelişmiştir. Yaş, cinsiyet, VKİ, bel çevresi istatistiksel olarak düzenlenmiş ve chemerin seviyesi arttıkça Tip-2 DM görülme sıklığının arttığı gözlenmiştir (Bobbert vd., 2015). Habib SS ve arkadaşları (2017) yılındaki çalışmalarında serum chemerin düzeylerini diyabetiklerde kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (Habib vd., 2017). Chemerin düzeyleri yaş, bel/kalça oranı, vücut ağırlığı, VKİ, vücut yağ yüzdesi, yağ kütlesi, visseral yağ, serum bazal insülin seviyeleri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir. Çoklu lineer regresyon analizinde; yaş, vücut yağ yüzdesi ve bazal insülin düzeylerinin chemerinin bağımsız prediktörleri olduğu sonucuna varılmıştır.

Chemerin anjiyogenez, adipogenez, enerji metabolizması ve inflamasyonda rolü gösterilen adipokindir. İnsulini azaltıp, glukoz kullanımını artırarak glukoz homeostazını, glikojen sentetazı baskılayarak Tip-2 DM’u, adiposit diferansiyasyonunu ve kemotaksisi düzenleyerek inflamasyonu, GLUT-4, yağ asidi sentaz, adiponektin ve leptinin salınımını düzenleyerek Metabolik Sendrom belirteçlerini etkilemektedir. Bu hastalıklarda lokal ve/veya kan chemerin seviyeleri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmaktadır ve plazma chemerin düzeyleri vücut kütle indeksi, açlık serum insülini, açlık kan glukozu, plazma trigliseridleri ve total serum kolesterolü ile pozitif korelasyon gösterirken ve yüksek yoğunluklu lipoprotein ile negatif korelasyon göstermektedir. Tip-2 DM ve diğer hastalıkların patogenezinde chemerinin önemli bir rolü olduğuna dair ciddi bulgular bulunmaktadır. Bu hastalıkların gelişimindeki rolünün net bir şekilde ortaya konulabilmesi için yeni çalışmalar eşliğindeki süreç dinamik bir şekilde devam etmektedir.

2.9. Fetuin-A

2.9.1. Genel Bilgiler

Fetuin-A 2 amino-terminal sistatin ve bir küçük karboksi terminal alandan oluşan ve ekseriyetle karaciğer parankimal hücreleri tarafından sentezlenen, başlangıçta α -2-heremans-schmid glikoprotein olarak adlandırılan, yaklaşık 60 KDa ağırlığında bir serum glikoproteinidir. Fetuinler; hem N- hem de O-bağlantılı karbonhidrat yan zincirlerine sahip glikoproteinlerdir.(Nawratil vd., 1996) Fetuin-A, treonin ve serin peptit bağları ile bağlı üç karbonhidrat biriminden oluşmaktadır.(Z. Yang vd., 2008) Kemik rezorpsiyonundan sorumlu olan sistein proteinaz inhibitörleri sınıfındandır. (Changkyun Park vd., 2007) Fetuin - A; A ve B zincirlerinden oluşur ve zincirlerin tek bir mRNA transkripti ile kodlandığı gösterilmiştir.(Olivier vd., 2000) A zinciri 282 amino asitten oluşur ve uzun bir zincirdir. % 24 β kıvrımlı yaprak,% 29 α - heliks ve % 26 ters dönüş içerir. (Osawa vd., 2001) B zinciri 27 amino asitten oluşur ve bu amino asitler nötr ve yüklü kısma rastgele bir şekilde dağılmıştır. (Sato vd., 2007)

İlk olarak 1944 yılında hayvan serumunda Kai O. Pedersen tarafından keşfedilmiştir.(K. O. Pedersen, 1944) 1960 yılında Heremans tarafından insanda tanımlanmıştır. (Heremans, 1960) Sonrasında kimyasal ve fiziko-kimyasal özellikleri tanımlanmıştır.(Schmid & Bürgi, 1961; Schultze vd., 1962) Fetal dönemde böbreklerde, koroid pleksusta ve diğer birçok organda sentezlenirken, erişkinlerde ağırlıklı olarak karaciğer ve ve daha az miktarda adipoz doku tarafından sentezlenmektedir. Fetuin-A serum

elektroforezinde α -2 bandında görülür. Serum konsantrasyonu ise 450 ila 600 μ g / ml arasındadır. (Kaushik vd., 2009; M. Singh vd., 2012) Schlieper ve arkadaşlarının 2007 yılındaki çalışmasında serum konsantrasyonu 0.5 ile 1.0 g/l olarak verilmektedir. (Schlieper vd., 2007) Serum konsantrasyonu cinsiyetten bağımsızdır, ancak bazal serum seviyesi genetik olarak belirlenmektedir.(Ismail vd., 2012; Vörös vd., 2011)

Akut inflamasyon durumlarında CRP ile ters korelasyon gösteren albumin benzeri bir negatif akut faz reaktanıdır.(Lebreton vd., 1979) Karaciğer hasarı, siroz, akut viral hepatit ve kanser gibi durumlarda fetuin-A sekresyonu etkilenmektedir.(N. Stefan vd., 2006) Fetuin-A geni, 3q27 kromozomunda lokalizedir. Bu alan aynı zamanda metabolik sendrom ve Tip-2 Diabetes Mellitus için duyarlılık merkezidir. (Andersen vd., 2008; Kaushik vd., 2009; Reinehr & Roth, 2008) Yüksek seviyelerdeki fetuin-A ile karaciğerde yağ birikmesinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.(M. Singh vd., 2012)

Ix JH ve arkadaşlarının 2006 yılındaki çalışmasına göre fetuin-A seviyesi Metabolik sendrom ve aterosklerotik lipit profili durumlarında yüksekken, vasküler kalsifikasyon ve inflamasyon da düşük olarak bulunmuştur.(Ix vd., 2006) Mutluay ve arkadaşlarının çalışmalarına göre fetuin- A güçlü bir kalsifikasyon inhibitörüdür ve kalsiyum- fosfor çökmesini inhibe eden ajanlardandır.(Mutluay vd., 2010) Ayrıca fetuin-A'nın fizyolojik pH'ta kalsiyum ve fosfor kuluçka ve kristalizasyonunu dokuz günden fazla inhibe edebileceği belirtilmektedir. Kristalizasyon, fetuin-A'nın yokluğunda sadece saatler içinde gerçekleşmektedir.(Price & Lim, 2003) Düşük serum fetuin-A konsantrasyonları, son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda artmış kalsifikasyon seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.(Moe vd., 2005) Ayrıca, düşük serum fetuin-A seviyesi, vasküler ve kapak kalsifikasyonunun ilerlemesi ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur. (Ketteler vd., 2003; Stenvinkel vd., 2005)

2.9.2. Fetuin-A Etkileri ve DM

Plazmanın Fetuin - A seviyesi, bozulmuş glukoz toleransı, yağlı karaciğer, metabolik sendrom ve aterosklerotik lipid profili ile ilişkilidir. Bu durumlar hipoadiponektinemi ve subklinik inflamasyon ile kendini göstermektedir. (Hennige vd., 2008) Fetuin-A, insülin reseptör tirozin kinazın fizyolojik bir inhibitörüdür ve bu nedenle insülin direnci, Metabolik sendrom ve Tip-2 diyabet için artmış risk ile ilişkilidir (Dabrowska vd., 2015; Kaushik vd., 2009). Carvalho 2013 çalışmasına göre karaciğer, kas, yağ dokusu, hipotalamus gibi insüline duyarlı dokularda fetuin-A insülin direncine neden olmakta ve hücre sinyal yollarındaki

hataların düzeltilmesini engelleyerek lipid depolanmasını artırmaktadır. (Carvalho & Abdalla Saad, 2013) Fetuin-A proteinaz inhibitörleri grubundan olup, insülin reseptörünün doğal inhibitörlerindendir.(Jahnen-Dechent vd., 2011; M. Singh vd., 2012) Fetuin -A'nın yüksek konsantrasyonu insülin direncine neden olmaktadır ve tip-2 diyabet ile ilişkilidir.(Ix, 2008) İnsülin direncinde plazma seviyesi artan fetuin-A , tip-2 diyabetin bağımsız bir prediktörüdür ve ateroskleroz ile ilişkili bulunmuştur.(Brix vd., 2010) Dolaşımdaki, Fetuin-A ve adiponektin benzeri çeşitli proteinler, insülin duyarlılığını düzenlemektedirler. Fetuin-A deney hayvanlarına uygulanması sonrasında karaciğer ve iskelet kasında insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu inhibe etmiştir.(Norbert Stefan vd., 2008) Reinehr ve arkadaşlarının 2008 yılındaki çalışmasına göre gebelerde fetuin-A konsantrasyonu maternal insülin direnci ile pozitif korelasyon göstermektedir. (Reinehr & Roth, 2008) Tip-2 diyabete yatkınlık, fetuin-A'yı kodlayan genin konumu ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu gen 3q27 kromozomunda bulunur ve bu konum metabolik sendrom ve tip-2 diyabetten sorumludur. (Ix, 2008; Siddiq vd., 2005) Fetuin-A, adipojeniktir ve adiponektin geni, kromozom 3q27'de fetuin-A geni ile yan yana bulunmaktadır. Adiponektin ağırlıklı olarak yağ dokusu tarafından salgılanır ve kardiyovasküler hastalık ve insülin duyarlılığını belirler. Önceki yıllarda bu konum, metabolik sendrom ve tip-2 diyabet yatkınlık konumu olarak haritalanmıştı.(Hennige vd., 2008) Adiponektin geni, kromozom 3q27'de, tip-2 diyabet ve metabolik sendrom için duyarlılık loklizasyonunda bulunmaktadır. Buna bağlı olarak ailesinde diyabet olmayan bir kişi, adiponektin polimorfizmine bağlı olarak diyabet riski taşıyabilir. Adiponektin polimorfizmi, ikincil olarak obezite ve insülin direnci riskini artırabilir.(Stumvoll vd., 2002) Fetuin-A'nın Tip-2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olabileceği yapılan çalışmalar ile öngörülmüştür. Fetuin-A konsantrasyonları ile Tip-2 diyabet arasında ilişki bulunmuş ve ayrıca diyabetik olmayanlarda yüksek plazma glukoz seviyesine sahip bireylerin Fetuin-A seviyeleri de yüksek bulunmuştur. Lakin normal glukoz seviyesine sahip bireylerde fetuin-A diyabet riski ile ilişkili değildir.(Ix & Sharma, 2010; Norbert Stefan vd., 2008) Diyabetiklerde serum fetuin-A konsantrasyonu ile kardiyovasküler komplikasyonların gelişim oranı arasında ilişki bulunmuştur. Aynı zamanda diyabetiklerde eğer koroner ateroskleroz gibi ek bir morbidite var ise artmış serum fetuin-A seviyesinin hassas bir makrovasküler komplikasyon belirteci olabileceği belirtilmiştir.(M. Singh vd., 2012; Xu vd., 2011) Ayrıca, diyabetik nefropatili hastalarda nefropatisi olmayan diyabetiklere göre daha yüksek serum fetuin-A konsantrasyonu gözlenmiştir (Mehrotra vd., 2005).

Metformin, pioglitazon ve niasin gibi ilaçlar serum fetuin-A seviyesini etkilemektedirler. Pioglitazon ve metformin tedavisi sonrasında fetuin-A seviyelerinde düşüş tespit edilmiştir.(Ix & Sharma, 2010; Kaushik vd., 2009) Niasin tedavisi de serum fetuin- A konsantrasyonunu düşürmektedir ve bunun sonucunda, serum lipit değerlerinde iyileşme olmaktadır(Erdmann vd., 2012; Kaushik vd., 2009). Ayrıca, kısa süreli diyet ve egzersiz müdahaleleri, serum fetuin-A konsantrasyonlarının azalmasına neden olur(Ix & Sharma, 2010).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Bu vaka kontrol kesitsel çalışma Temmuz 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran 18-45 yaş aralığındaki gebe kadınların katılmasıyla tasarlandı.

Çalışma ilk olarak 1975 tarihinde sunulan ve 2008 yılında yeniden revize edilen Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak tasarlandı. Çalışma ile ilgili Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Komitesinden 09.07.2020 tarihinde, 2020/159 sayılı onay numarası alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma protokolüne göre dizayn edilmiş bilgilendirilmiş gönüllü olur formları her katılımcıya doldurularak çalışmaya başlandı.

3.2. Hastaların Seçimi:

3.2.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri:

Çalışma Temmuz 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran ve takip edilmekte olan 18-45 yaş aralığında 24-32 gebelik haftalarında 75gr OGTT yaptırmayı kabul eden gebe kadınlara çalışma öncesi gerekli bilgiler verildikten sonra yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma iki gruptan oluşmaktaydı. Çalışma hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı ve 40 gestasyonel diyabet tanısı alan gebe kadın ile 38 sağlıklı gebe kadının katılımıyla toplam 78 gönüllü katılımcı ile gerçekleşti. Hasta grubunda gestasyonel diyabet tanısı konulan gebe kadınlar bulunurken, kontrol grubu sağlıklı gebe kadınlardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya katılan tüm gebe kadınlardan detaylı obstetrik ve klinik anamnez alındıktan sonra SAT (son adet tarihi) göre gestasyonel yaşı belirlendi. Demografik özellikleri ile birlikte

özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulanarak kilo, boy ve kan basıncı ölçümleri kayıt altına alınıp obstetrik ultrasonografik değerlendirmeye birlikte muayeneleri tamamlandı.

3.2.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

Katılımcıların değerlendirilmesi sonucunda, daha önce Gestasyonel Diabetes Mellitus öyküsü olanlar, pregestasyonel Diyabet tanısı olanlar (Tip 2 veya Tip 1), çoğul gebeliği olanlar, fetusta bilinen malformasyonu olanlar, hipertansiyonu olanlar , kronik sistemik hastalığı veya öyküsü olanlar, endokrin hastalık veya öyküsü, akut veya kronik inflamatuvar hastalık tanısı ve öyküsü olanlar, tiroid hastalığı olanlar, kronik karaciğer veya böbrek hastalığı öyküsü olanlar, otoimmün hastalık öyküsü olanlar, alkol kullananlar ve glukoz metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarama ve Tanı Yöntemi:

Çalışmaya katılmayı kabul eden, çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerini karşılayan tüm gebe kadınlarına 75gr oral glukoz tolerans testi önerildi. Katılımcılardan en az 8-10 saatlik açlık durumu olan gebe kadınlara 75gr glikoz içeren 300cc oral solüsyon 5-10 dakika içinde içirilerek test uygulandı. Gebe kadınlardan, IADPSG (2010) kriterlerine göre açlık kan şekeri 92mg/dl, 1. Saat 180 mg/dl, 2.saat 153 mg/dl değerlerine göre en az bir değerde yükseklik tespit edilenlere Gestasyonel DM tanısı koyuldu.(IADPSG, 2010)

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması:

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılarda sabah 08⁰⁰- 10⁰⁰ saatleri arasında açlık kan glukoz düzeyini ve diğer rutin tetkikleri değerlendirmek için 20- gauge kateter yardımıyla antekubital venden alınan venöz kan örneğinden kalan miktar Fetuin-A ve Chemerin değerlendirmesi için jelli tüpe alındıktan sonra 20 dakika boyunca 3000xg de santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ise ependorf tüplerine alınıp çalışmanın biyokimyasal analiz gününde kullanılmak üzere -80 santigrat derecede saklandı ve kayıt altına alındı.

3.5. Biyokimyasal Ölçümler:

Çalışmanın biyokimyasal analiz gününde -80 santigrat derece saklanan ve kayıt altına alınan ependorf tüpünde bulunan serum örnekleri oda ısısına getirilerek erimesi sağlandı. Serum glukoz düzeyleri spektrofotometrik yöntemle otoanalizörde (Beckman Coulter AU5800, Beckman Coulter Inc., United States) çalışıldı. Serum Fetuin-A (Cat:SEA178Hu) ve Chemerin (Cat:SEA945Hu) düzeyleri ELISA yöntemiyle (Cloud Clone Corp., Hubei,

PRC) analiz edildi. Kit üreticileri tarafından Fetuin-A ve Chemerin için analitik sensitivitelere sırasıyla 0.37 ng/mL ve 0.059 ng/mL olarak belirtilmişti.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile gerçekleştirildi. Her iki gruba ait tanımlayıcı istatistikler, frekans ve grup içindeki yüzde oranları (n, %) şeklinde raporlandı. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki ilişkisi analiz edilmeden önce gruplardaki örnek sayısı göz önünde bulundurularak normallik analizlerine tabi tutuldu. Bunun için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri'nin yanı sıra kurtosis, skewness, %CV değerleri ve histogram grafikleri incelendi. Buna göre normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan(min-max) olarak raporlandı. İki grup arasında sayısal değişkenler açısından fark analizi için normal dağılım gösterenler için ortalamaların karşılaştırıldı Student's t-testi, normal dağılım göstermeyenler için ise medyan değerlerinin karşılaştırıldığı Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin dağılımındaki fark, Ki-kare testi ile değerlendirildi. Anlamlılık için kategorilerdeki hasta sayısı göz önünde bulundurularak Pearson Ki-Kare ya da Fisher's Exact Test p değerleri kullanıldı. Fetuin-A ve chemerin'in gestasyonel DM tanısındaki performanslarını değerlendirmek ve uygun eşik değerlerini tespit etmek için ROC curve analizleri yapıldı. Buna göre AUC, sensitivite ve spesifite değerleri raporlandı. Parametrelerin gestasyonel DM'nin risk öngörüsüyle ilişkilerini değerlendirmek için Binary logistic regression analizleri kullanıldı. Bağımsız risk prediktörlerini tespit etmek için oluşturacağımız modele dahil edeceğimiz parametreleri tespit etmek için öncelikli olarak univariate logistic regression yapıldı. Buna göre p değeri >0.200 olan parametreler seçilerek modele dahil edildi. Dahil edilen bu parametreler, Bacward LR metodu ile değerlendirilerek nihai modeli oluşturacaklar tespit edildi. Model geçerliliğini denetlemek için Nagelkerke R square ve Hoshmer and Lemeshow goodness of fit testleri kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

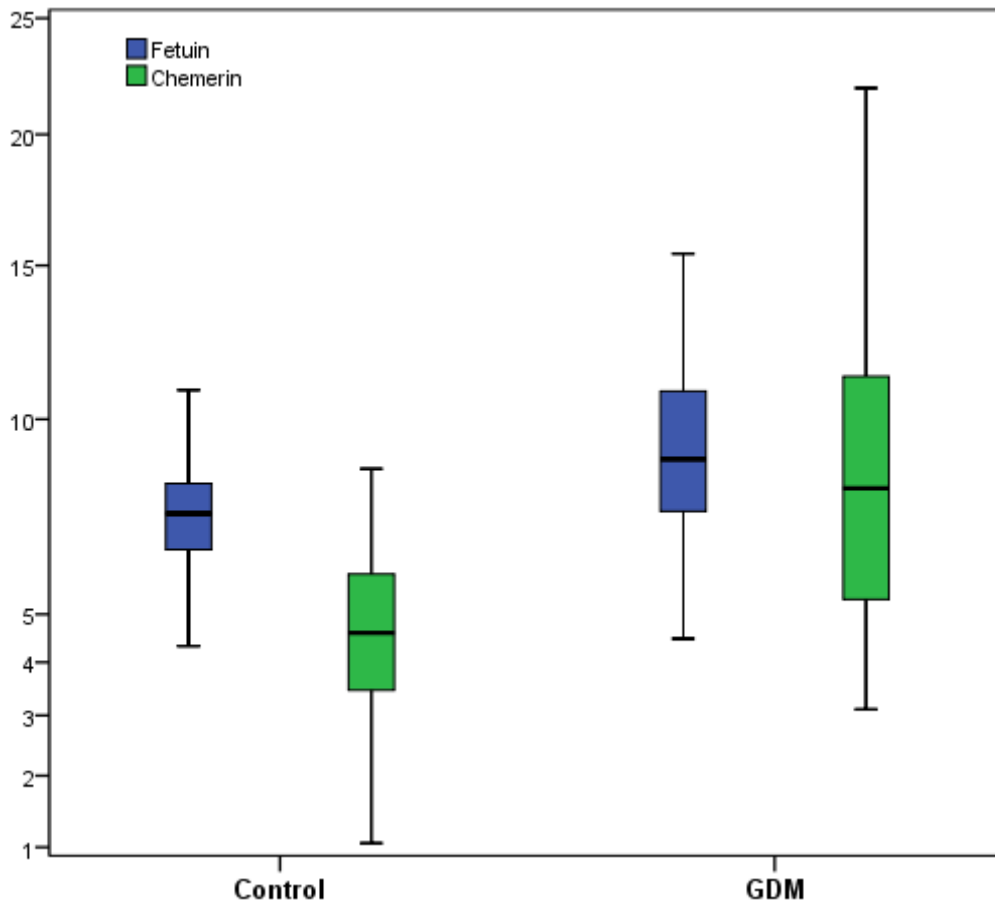
Çalışmada hasta grubunda $n= 40$ kişi gestasyonel diyabet tanısı almıştır, kontrol grubunu ise $n=38$ kişi oluşturmaktadır. Demografik özellikleri değerlendirildiğinde, Gestasyonel DM tanısı olan grupta ortalama yaş değeri 33.6 ± 6.1 iken kontrol grubunda ortalama yaş değeri 31.1 ± 6.5 'dir. Her iki grubun yaş ortalaması birbirine benzer olarak izlendi ve her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.086$). Katılımcıların

gebelik haftaları değerlendirildiğinde GDM grubunda ortalama gebelik haftası 25.2 ± 1.7 iken kontrol grubunda ise ortalama gebelik haftası 24.9 ± 1.5 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubunun gebelik haftaları benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.913$).

Gestasyonel DM grubunda ortalama BMI 31.9 ± 4.6 iken kontrol grubunda BMI ise 29.8 ± 4.8 olarak görüldü. Gebelik öncesi BMI, çalışmaya katıldığı zamanki BMI ve gebelikte aldığı kilo artışı değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu değerleri birbirine benzerdi ve aralarında istatistiksel fark gözlemlenmedi ($p=0.870$, $p=0.043$, $p=0.190$). Çalışmada Gestasyonel DM grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gravida, sistolik-diastolik kan basıncı, doğum kilosunu ve APGAR skoru açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 11). Yapılan Pearson korelasyon analizi sonucuna göre chemerin ve fetuin A düzeyleri ile BMI arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($r = 0.42$ $p=0.786$, $r = 0.122$ $p=0.432$ sırasıyla).

Tablo 11. Kontrol ve GDM Grupları Tanımlayıcı Analizi				
		Control Group	Gestational DM Group	<i>p value</i>
		Mean $\pm$ SD/Median(min-max) n (%)	Mean $\pm$ SD/Median(min-max) n (%)	
Age		31,1 $\pm$ 6,5	33,6 $\pm$ 6,1	0,860
Chemerin (ng/mL)		4.7 $\pm$ 1.8	9.2 $\pm$ 4.6	<0,001
Fetuin-A(mg/dL)		7,4 $\pm$ 1,5	9,4 $\pm$ 2,9	<0,001
PrepregnancyBMI		27,2 $\pm$ 5,4	29,1 $\pm$ 4,6	0,870
BMIatsampling		29,8 $\pm$ 4,8	31,9 $\pm$ 4,6	0,043
Weightgain		6,3 $\pm$ 4,8	7,6 $\pm$ 3,3	0,190
Systolic BP		115,4 $\pm$ 9,4	118,4 $\pm$ 10,8	0,200
Diastolic BP		76(57-89)	71,5(53-89)	0,176
Fastingglucose		79,2 $\pm$ 5,7	92 $\pm$ 8,2	<0,001
OGTT1sthour		133,9 $\pm$ 30,8	172,5 $\pm$ 28,5	<0,001
OGTT2ndhour		106,9 $\pm$ 22,6	131,2 $\pm$ 27,4	<0,001
Smoking	No	36 (94,7)	37 (92,5)	0,687
	Yes	2 (5,3)	3 (7,5)	
Gestationalweek		25 (20-29)	25 (24-31)	0,913
Gravidity		2 (1-8)	3 (1-9)	0,106
Birth Type	NVD	12 (31,6)	13 (32,5)	0,931
	CS	26 (68,4)	27 (67,5)	
Birth Weight		3192 $\pm$ 572	3481 $\pm$ 437	0,140
Fetus Gender	Male	16 (42,1)	20 (50)	0,484
	Female	22 (57,9)	20 (50)	
APGAR1		8 (5-10)	8 (4-9)	0,380
APGAR5		10 (7-10)	9 (7-10)	0,117

Olguların gruplara göre biyokimyasal incelemedeki Chemerin ve Fetuin-A sonuçlara baktığımızda Gestasyonel DM grubunda Chemerin düzeyinin ortalaması $9.2 \pm 4.6 \text{ ng/mL}$ iken kontrol grubunda $4.7 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ 'dir. Gestasyonel DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,01$). Çalışmada Gestasyonel DM grubunda Fetuin-A düzeyi $9.4 \pm 2.9 \text{ mg/dL}$ iken, kontrol grubunda Fetuin-A düzeyi $7.4 \pm 1.5 \text{ mg/dL}$ 'dir. Gestasyonel DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p < 0,01$) (Tablo 11) (Şekil 2).

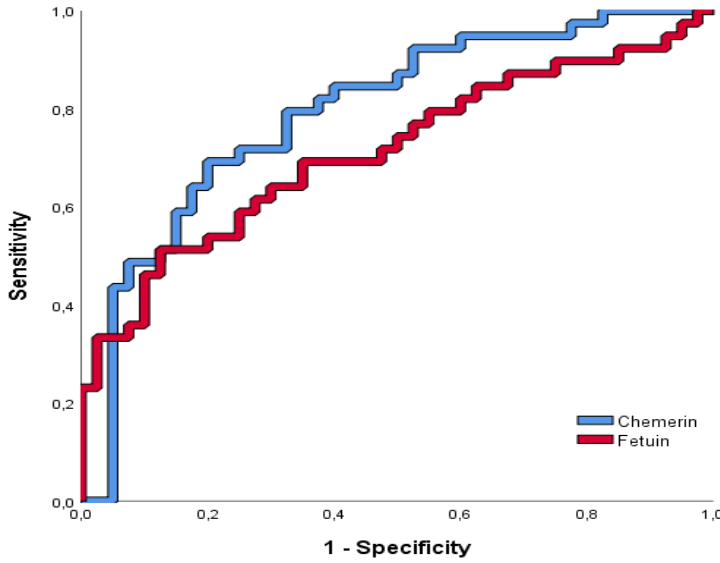


Şekil- 2: Kontrol Ve GDM Grubunda Fetuin-A Ve Chemerin Seviyeleri

Olgulardan Gestasyonel DM grubunun %70 n=28 kişi kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi kullanırken, %30'u n=12 kişinin kan şekeri diyet ile regüledir. İnsülin kullanan GDM hastalarında Fetuin-A düzeyi $9.1 \pm 2.6 \text{ mg/dL}$ iken, insülin kullanmayan GDM hastalarında $9.6 \pm 3.1 \text{ mg/dL}$ olup aralarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0.636$). Aynı şekilde

insülin kullanan GDM hastalarında Chemerin düzeyi 8.2 ± 4.9 ng/mL iken, insülin kullanmayan GDM hastalarında 9.6 ± 4.5 ng/mL olup aralarında anlamlı bir farklılık yoktu ($p:0.389$).

Yapılan ROC curve analizinde Fetuin-A ve Chemerin'nin Gestasyonel DM için tanısal performansı incelendi. Buna göre serum Chemerin düzeyi %79.5 sensitivite %71.1 spesifitede cut-off değeri 5.2 ng/mL olduğu belirlendi (AUC 0.835; $p<0.001$). Ayrıca serum Fetuin-A düzeyi %69.2 sensitivite %65.8 spesifitede cut-off değeri 7.9 mg/dL olarak belirlendi (AUC 0.723; $p:0.001$) (Şekil 3).



Şekil 3. Fetuin-A Ve Chemerin ROC Analizi

Değişkenlerin Gestasyonel DM riskini öngörüsü açısından değerlendirmek için yapılan çok değişkenli logistik regresyon analizinde BMI, fasting glucose ve 1. saat kan glukozuna göre düzeltilmiş Fetuin-A ve Chemerin düzeyleri, Gestasyonel DM ile ilişkili bağımsız faktörler olarak tespit edildi (Nagelkerke R square: 0.788; Hoshmer and Lemeshow goodness of fit test: $p:0.270$). Buna göre serum Fetuin-A ve Chemerin düzeylerindeki bir birimlik artışın Gestasyonel DM gelişme riskini sırasıyla 1.79 kat ve 1.86 kat yükselttikleri görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. GDM için Tek-Çok Değişkenli Risk Tahmin Oranları				
	Univariate Regression	Multivariate Regression		
	<i>p value</i>	OR	95%CI	<i>p value</i>
Fetuin-A(mg/dL)	0,002	1,791	1,131-2,835	0,013
Chemerin (ng/mL)	<0,001	1,869	1,125-3,104	0,016
Age	0,089			
Pregnancy BMI	0,089			
BMI at sampling	0,046	0,855	0,687-1,064	0,160
Weight gain	0,186			
Gravidity	0,024			
Systolic BP	0,198			
Fasting Glucose	<0,001	1,298	1,104-1,526	0,002
OGTT 1st hour	<0,001			
OGTT 2nd hour	<0,001			
		1,053	1,005-1,103	0,029

5. TARTIŞMA

Gebelikteki endokrin, metabolik ve vasküler fizyolojik değişiklikler fetusun büyüme ve gelişmesini devam ettirmek için enerji ve besin ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Gebeliğin ilk yarısında insülin sensitivitesinden bağımsız olarak artan insülin sekresyonu ve maternal yağ dokusu artışı belirgin olarak izlenmektedir. Özellikle gebeliğin ikinci yarısında belirgin olarak izlenen Tip-2 DM 'a benzer oranda gerçekleşen insülin sensitivitesindeki ilerleyici azalmaya cevap olarak normal glukoz seviyesinin sağlayabilmek için insülin sekresyonunda artış gerekmektedir(Baeyens vd., 2016). Gestasyonel diabetes mellitus artan insülin direncine karşılık yeterli insülin sekresyonu olmadığı durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde insülinin lipolizi baskılama kabiliyetinin azalması ile birlikte post-prandial serbest yağ asitlerinde artış izlenmektedir ve insülin aracılı glukoz metabolizması gebelik öncesi döneme göre azalmaktadır. Gebelik sürecindeki insülin direnci ile ilgili mekanizmalar tam olarak aydınlatılmasında, plasental laktojen, plasental büyüme hormonu, progesteron, kortizol ve prolaktin gibi steroid ve/veya plasental hormon düzeyindeki değişikliklerin sebep olabileceği düşünülmektedir(Barbour vd., 2007). Bu değişikliklerden başka faktörlerinde sorumlu olabileceği ile görüşler mevcuttur, özellikle son yıllarda yapılan araştırmalarda Gestasyonel DM'un gelişiminde rol oynayabilecek yağ dokusundan kaynaklanan metabolik etkileri olan adipokinlerle ve inflamatuvar sitokinlerle ilgili çalışmalar mevcuttur(Brink vd., 2016; Falcão-Pires vd., 2012).

Bizim çalışmamızda glukoz ve lipid metabolizmasında önemli bir etkiye sahip oldukları düşünülen adipokinlerden Chemerin ve fetuin-A düzeyleri gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek seviyede tespit edildi. Ayrıca diğer önemli bulgu olarak hem chemerin hem de fetuin-A'nın gestasyonel diyabet riskini öngörmede istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi.

Chemerin metabolik, inflamatuvar ve kardiyovaskular hastalıklarda ilişkisi olan hormonal olarak aktif bir proteindir(Helfer & Wu, 2018; Kaur vd., 2018). Chemerin birçok dokudan olduğu gibi plasentadan da salınabilmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda daha çok karaciğer, subkutanöz ve visseral yağ dokusundan kaynaklanmaktadır. Chemerinin kan seviyelerindeki artışın BMI ve obezite ile korele olduğu gösterilmiştir(Buechler vd., 2019). Bizim çalışmamızda sonuçlara baktığımızda gestasyonel DM grubunda, gebelik öncesi BMI, gebelikte aldığı kilo miktarı ve çalışmanın yapıldığı zamandaki BMI kontrol grubuna karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Chemerin düzeyi açısından bakıldığında BMI ile arasında istatistiksel olarak korelasyon izlenmedi.

Literatürde yapılan bir çalışmada chemerin seviyesi, açlık glukozu, C-peptid ve OGTT sonuçları ile korelasyonu değerlendirilmiş ve çalışmaların sonuçlarına baktığımızda chemerin seviyesi gestasyonel diabetes mellitus grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ve erken gebelik haftalarında yüksek chemerin düzeyi gestasyonel DM'de risk artışına sebep olabileceği gösterilmiştir(Francis vd., 2020). Bizim çalışmamızın sonuçlarına da baktığımızda, literatür ile uyumlu olarak Chemerin düzeyi Gestasyonel DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve ortalama olarak 25.2 haftada ölçülen chemerin düzeyinin bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak gestasyonel DM gelişme riskini 1.86 kat yükselttiği görülmüştür.

Yapılan başka bir çalışmada tükrük sıvısında hem leptin hem de chemerin seviyesinin gestasyonel diabetes mellitus taramasında kullanılabileceği gösterilmiştir. Tükrük sıvısında Chemerin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olarak gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Okten & Bildacı, 2020). Literatürde periferik kanda chemerin düzeyinin değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda ise gebeliklerinde gestasyonel diabetes mellitus tanısı alan gebe kadınlarda chemerin seviyesi yüksek bulunmuştur(Li vd., 2015; Wang vd., 2019). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak maternal venöz kan da chemerin düzeyi değerlendirilmiş ve gestasyonel diyabet grubunda kontrol grubuna göre chemerin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Chemerin düzeyinin gestasyonel DM

yükseldiğini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen sağlıklı gebe kadınlara kıyasla istatistiksel olarak fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sun ve arkadaşlarının, yirmi çalışmanın dahil edildiği 1493 gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan gebe kadının değerlendirildiği meta-analizin sonuçlarına baktığımızda, gestasyonel diabetes mellitus grubunu sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında kan dolaşımında bulunan chemerin seviyesinde iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir(J. Sun vd., 2020). Bizim çalışmamızda ise kan dolaşımındaki chemerin düzeyi gestasyonel diyabet mellitus grubunda daha yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Meta-analizin subgrup değerlendirmesinde baktığımızda ise gestasyonel diabetes mellitus tanısı için ACOG tanı kriterleri kullanıldığında chemerin düzeyi Gestasyonel DM grubundan sağlıklı gebe grubuna göre daha yüksek olduğu meta-analizde ayrıca belirtildiği görülmektedir. Aslında bizim bulgularımızda gestasyonel diabetes mellitusun tanı kriterleri açısından bakıldığında meta-analizdeki subgrup sonucunu desteklemektedir.

Literatüre baktığımızda gestasyonel diabetes mellitus tanısı olan gebe kadınlarda adipokinlerden chemerinin birinci ve ikinci trimesterde çok değişkenli regresyon modellerinde Gestasyonel DM gelişim riski ile ilişkili olduğunu ve chemerin düzeylerinin GDM’u predikte edebileceği düşünülmektedir(Francis vd., 2020; Wang vd., 2019). Bizim çalışmamızda da chemerin düzeyini literatürle uyumlu olarak GDM gelişme riskini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı görülmektedir ($p<0.05$). Literatürde yapılan iki çalışmanın ROC analiz sonuçlarına baktığımızda tek başına chemerin düzeyinin GDM’u predikte edebilecek marker olarak değerlendirilemeyeceği görülmektedir (AUC 0.59-0.82)(Ueland vd., 2018; Wang vd., 2019). Fakat bizim çalışmamızdaki chemerin düzeyini ROC analizi sonuçlarının literatürdeki çalışmalardan daha iyi düzeyde (%79,5 sensitivite, %71,1 spesifitede (AUC 0.835)) olduğu görüldü. Yine de bu oranlarla chemerinin potansiyel rolü açısından baktığımızda GDM gelişimini predikte etmek için klinik pratikte kullanılabilecek standartlarda bir değere sahip olmadığı görülmektedir.

Fetuin A büyük oranda karaciğerden ve yağ dokusundan eksprese edilen multifonksiyonel bir glikoproteindir. Kan dolaşımındaki yüksek seviyeleri literatüre baktığımızda tip 2 diabetes mellitus ve polikistik over sendromunda gösterilmiştir(Iyidir vd., 2015). Ayrıca literatüre baktığımızda Fetuin A seviyeleri kadınlarda tip 2 DM gelişme riski açısından ile pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir(Q. Sun vd., 2013). Fetuin A’nın metabolik regülasyondaki ana görevi karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında tirozin kinaz insülin reseptörü üzerinden

antifosforilasyon yaparak insülin rezistansına ve sensitivitesine sebep olmaktadır(Bourebaba & Marycz, 2019). Literatüre baktığımızda 14 çalışmanın dahil edildiği bir metanalizde yüksek serum fetuin A seviyeleri metabolik sendromlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(Pan vd., 2020). Yine yapılan başka bir meta-analizde tip 2 diabetes mellitus hastalarının kan fetuin A düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ve metabolik sendromdaki glukoz metabolizmasındaki bozukluğa sebep olabileceği düşünülmektedir (Roshanzamir vd., 2018).

Literatüre baktığımızda fetuin A düzeylerindeki artışın insülin rezistansı ve obezite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.(Trepanowski vd., 2015). Bizim çalışmamızda sonuçlara baktığımızda gestasyonel DM grubunda kontrol grubuna göre gebelik öncesi BMI, gebelikte aldığı kilo miktarı ve çalışmanın yapıldığı zamandaki BMI benzer izlendi gestasyonel diabetes mellitus grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark izlenmedi. Fetuin A düzeyi açısından bakıldığında BMI ile arasında korelasyon izlenmedi.

Gebe kadınlar üzerinde yapılan çalışmalara baktığımızda GDM ile komplike olan gebelerin sağlıklı gebelerle olan karşılaştırıldığı Fetuin A düzeyi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Kalbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Fetuin A konsantrasyonları GDM’de sağlıklı gebe grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ayrıca fetuin A ve C peptid düzeyleri arasında da pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (Kalabay vd., 2002). Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak GDM’u olan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek düzeyde fetuin A düzeyleri tespit edilmiştir. Yine benzer şekilde literatürü incelediğimizde İyidir ve arkadaşları GDM’lu grupta sağlıklı gebe kadınlara kıyasla daha yüksek düzeyde fetuin A düzeyleri tespit etmişlerdir ve HbA1C seviyeleri ile fetuin A seviyeleri arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuşlardır(İyidir vd., 2015). Bizim çalışmamızda ise fetuin A seviyesinin GDM tanısı performansını %69,2 sensitivite ve %65.8 spesifite (AUC 0.72) değerine sahipti ve çok değişkenli logistik regresyon analizinde fetuin A seviyelerinin gestasyonel diabetes gelişim riskini 1.79 kat arttırdığı görülmektedir. Öte yandan başka bir çalışma GDM tanısı alan ve normoglisemik olan gebe kadınların gebelik sonrası dönemdeki fetuin A düzeyi açısından değerlendirilmesinde iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık gösterilmemiştir(Farhan vd., 2012). Bizim çalışmamızda ise postpartum dönemde katılımcıların fetuin A düzeyleri değerlendirilemediği için çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak açıklanabilir.

Literatürdeki daha önceki çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamızda chemerin ve fetuin A düzeyleri açısından gestasyonel diabetes mellitus grubunda, kontrol grubuna göre hem tanısal performans açısından hem de GDM’u öngörme açısından daha yüksek düzeyde istatistiksel farklılık tespit edilmiştir. Gruplar arasında BMI açısından istatistiksel fark olmaması, obezitenin biyokimyasal moleküller üzerinde oluşturacağı sekonder etkiyi de dışlamamıza olanak sağlamış olabilir. Bu anlamda ileride yapılacak olan yeni araştırmalar açısından bizim çalışmamız literatüre ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda veriler ülkemizin gebe takip programı çerçevesinde 24-28 haftalar arasında toplanmıştır. Hem chemerinin hem de fetuin A’nın gestasyonel diabetes mellitusun tanısal performans değerleri istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ve GDM gelişme riskini anlamlı derecede yükselttiğinden ileride yapılacak çalışmlar önem arz etmektedir. Gebeliğin hem erken dönemlerinde hem de postpartum dönemdeki düzeylerinin değerlendirilebileceği ve daha fazla sayıda örneklemin olduğu multisentrik çalışmalarla birlikte GDM gelişimini ön görme açısından daha güçlü kanıtlara sahip olunabilir. Yapılacak ileri çalışmalarla GDM tanısal performansı için klinik pratikte bu markerların önemli hakkında kanıt düzeyi yüksek verilere sahip olunacaktır. GDM gebelik boyunca hem anne üzerinde oluşturduğu komplikasyonlar açısından hem de fetüs üzerinde oluşturabileceği olumsuz durumlar açısından obstetrik klinik pratiğinde önemini korumaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak baktığımızda gestasyonel diabetes mellitusun patofizyolojisi ve oluşturduğu metabolik olumsuz etkileri ile ilgili hala yoğun araştırmalar sürmektedir. Adipokinlerin gestasyonel diabetes mellitusun gelişim mekanizmasındaki rolleri hala net olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre chemerin veya fetuin A’nın yüksek serum konsantrasyonlarının özellikle risk altındaki gebe kadınlarda gestasyonel diabetes mellitusu predikte edebilmesinde ve GDM’nin tanısal performansında olası bir rol oynayabilir.

7. KAYNAKLAR

- ACOG. (1986). *Management of diabetes mellitus in pregnancy*.
- ACOG. (2016). The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*, 128(5). <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001767>
- ACOG. (2017). Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 130(1), e17–e37. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002159>
- ADA. (2005). Introduction. *Diabetes Care*, 28(Supplement 1), S1–S2. https://doi.org/10.2337/diacare.28.suppl_1.S1
- ADA. (2013). Standards of Medical Care in Diabetes--2013. *Diabetes Care*, 36(Supplement_1), S11–S66. <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>
- ADA. (2014). Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), S14–S80. <https://doi.org/10.2337/dc14-S014>
- ADA. (2017). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Supplement 1), S11–S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>
- Adane, A. A., Mishra, G. D., & Tooth, L. R. (2016). Diabetes in Pregnancy and Childhood Cognitive Development: A Systematic Review. *PEDIATRICS*, 137(5), e20154234–e20154234. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4234>
- Ahmed, A. M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi medical journal*, 23(4), 373–378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11953758>
- Alberico, S., Erenbourg, A., Hod, M., Yogev, Y., Hadar, E., Neri, F., Ronfani, L., & Maso, G. (2017). Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(4), 669–677. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14389>
- Alvarez, J., Fechner, A., Williams, S., Ganesh, V., & Apuzzio, J. (2010). Asymptomatic Bacteriuria in Pregestational Diabetic Pregnancies and the Role of Group B Streptococcus. *American Journal of Perinatology*, 27(03), 231–234. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239485>

- Ambia, A. M., Seasely, A. R., Macias, D. A., Nelson, D. B., Wells, C. E., McIntire, D. D., & Cunningham, F. G. (2020). The impact of baseline proteinuria in pregnant women with pregestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2(1), 100072. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.100072>
- Andersen, G., Burgdorf, K. S., Sparso, T., Borch-Johnsen, K., Jorgensen, T., Hansen, T., & Pedersen, O. (2008). AHSO Tag Single Nucleotide Polymorphisms Associate With Type 2 Diabetes and Dyslipidemia: Studies of Metabolic Traits in 7,683 White Danish Subjects. *Diabetes*, 57(5), 1427–1432. <https://doi.org/10.2337/db07-0558>
- AOO. (2016). *Diabetic Retinopathy PPP—Updated 2016*.
- Arun, C. S., & Taylor, R. (2008). Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 51(6), 1041–1045. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0994-z>
- Bacon, S., Schmid, J., McCarthy, A., Edwards, J., Fleming, A., Kinsley, B., Firth, R., Byrne, B., Gavin, C., & Byrne, M. M. (2015). The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(2), 236.e1-236.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.037>
- Baeyens, L., Hindi, S., Sorenson, R. L., & German, M. S. (2016). β -Cell adaptation in pregnancy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18, 63–70. <https://doi.org/10.1111/dom.12716>
- Balsells, M., Garcia-Patterson, A., Sola, I., Roque, M., Gich, I., & Corcoy, R. (2015). Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 350(jan21 14), h102–h102. <https://doi.org/10.1136/bmj.h102>
- Barbour, L. A., McCurdy, C. E., Hernandez, T. L., Kirwan, J. P., Catalano, P. M., & Friedman, J. E. (2007). Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, 30(Supplement 2), S112–S119. <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>
- Bargiota, A., Kotoula, M., Tsironi, E., & Koukoulis, G. (2011). Diabetic Papillopathy in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 118(2), 457–460. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318216ecd7>
- Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., & Ray, J. G. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*, i1753. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1753>

- Bauer, S., Bala, M., Kopp, A., Eisinger, K., Schmid, A., Schneider, S., Neumeier, M., & Buechler, C. (2012). Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(11), 1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02713.x>
- Bennett, S. N., Tita, A., Owen, J., Biggio, J. R., & Harper, L. M. (2015). Assessing White's Classification of Pregestational Diabetes in a Contemporary Diabetic Population. *Obstetrics & Gynecology*, 125(5), 1217–1223. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000820>
- Bental, Y., Reichman, B., Shiff, Y., Weisbrod, M., Boyko, V., Lerner-Geva, L., & Mimouni, F. B. (2011). Impact of Maternal Diabetes Mellitus on Mortality and Morbidity of Preterm Infants (24-33 Weeks' Gestation). *PEDIATRICS*, 128(4), e848–e855. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3443>
- Blundon, H. L. (2015). DEVELOPMENT OF VASCULAR SMOOTH MUSCLE CELL MODELS FOR. *undefined*, August.
- Bobbert, T., Schwarz, F., Fischer-Rosinsky, A., Maurer, L., Möhlig, M., Pfeiffer, A. F. H., Mai, K., & Spranger, J. (2015). Chemerin and prediction of Diabetes mellitus type 2. *Clinical Endocrinology*, 82(6), 838–843. <https://doi.org/10.1111/cen.12707>
- Boghossian, N. S., Hansen, N. I., Bell, E. F., Brumbaugh, J. E., Stoll, B. J., Laptook, A. R., Shankaran, S., Wyckoff, M. H., Colaizy, T. T., Das, A., & Higgins, R. D. (2016). Outcomes of Extremely Preterm Infants Born to Insulin-Dependent Diabetic Mothers. *PEDIATRICS*, 137(6), e20153424–e20153424. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3424>
- Bondue, B., Wittamer, V., & Parmentier, M. (2011). Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(5–6), 331–338. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.11.004>
- Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 21(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2014-0037>
- Bourebaba, L., & Marycz, K. (2019). Pathophysiological Implication of Fetuin-A Glycoprotein in the Development of Metabolic Disorders: A Concise Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(12), 2033. <https://doi.org/10.3390/jcm8122033>
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., & Segal, D. (2007). Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687–4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>

- Bozaoglu, K., Segal, D., Shields, K. A., Cummings, N., Curran, J. E., Comuzzie, A. G., Mahaney, M. C., Rainwater, D. L., VandeBerg, J. L., MacCluer, J. W., Collier, G., Blangero, J., Walder, K., & Jowett, J. B. M. (2009). Chemerin Is Associated with Metabolic Syndrome Phenotypes in a Mexican-American Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(8), 3085–3088.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-1833>
- Brink, H. S., van der Lely, A. J., & van der Linden, J. (2016). The potential role of biomarkers in predicting gestational diabetes. *Endocrine Connections*, 5(5), R26–R34.
<https://doi.org/10.1530/EC-16-0033>
- Brix, J. M., Stingl, H., Höllerl, F., Schernthaner, G. H., Kopp, H.-P., & Schernthaner, G. (2010). Elevated Fetuin-A Concentrations in Morbid Obesity Decrease after Dramatic Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(11), 4877–4881.
<https://doi.org/10.1210/jc.2010-0148>
- Bryant, S. N., Herrera, C. L., Nelson, D. B., & Cunningham, F. G. (2017). Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 10(1), 17–23. <https://doi.org/10.3233/NPM-1663>
- Buechler, C., Feder, S., Haberl, E., & Aslanidis, C. (2019). Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1128.
<https://doi.org/10.3390/ijms20051128>
- Buhling, K. J., Doll, I., Siebert, G., & Catalano, P. M. (2012). Relationship between sonographically estimated fetal subcutaneous adipose tissue measurements and neonatal skinfold measurements. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39(5), 558–562.
<https://doi.org/10.1002/uog.10092>
- Camelo Castillo, W., Boggess, K., Stürmer, T., Brookhart, M. A., Benjamin, D. K., & Jonsson Funk, M. (2015). Association of Adverse Pregnancy Outcomes With Glyburide vs Insulin in Women With Gestational Diabetes. *JAMA Pediatrics*, 169(5), 452.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.74>
- Caritis, S. N., & Hebert, M. F. (2013). A Pharmacologic Approach to the Use of Glyburide in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 121(6), 1309–1312.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829007f0>
- Carvalho, B. M., & Abdalla Saad, M. J. (2013). Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–13.
<https://doi.org/10.1155/2013/986734>
- Casey, B. M., Duryea, E. L., Abbassi-Ghanavati, M., Tudela, C. M., Shivvers, S. A.,

- McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2015). Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 126(2), 303–309. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000967>
- Casey, B., Mele, L., Landon, M., Spong, C., Ramin, S., Wapner, R., Varner, M., Rouse, D., Thorp, J., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Sorokin, Y., & Peaceman, A. (2014). Does Maternal Body Mass Index Influence Treatment Effect in Women with Mild Gestational Diabetes? *American Journal of Perinatology*, 32(01), 093–100. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1374815>
- CDC. (2017). *National diabetes statisticsreporte*.
- Chakaroun, R., Raschpichler, M., Klötting, N., Oberbach, A., Flehmig, G., Kern, M., Schön, M. R., Shang, E., Lohmann, T., Dreßler, M., Fasshauer, M., Stumvoll, M., & Blüher, M. (2012). Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metabolism*, 61(5), 706–714. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.10.008>
- Changkyun Park, E., Hayata, T., Cho, K. W. Y., & Han, J.-K. (2007). Xenopus cDNA microarray identification of genes with endodermal organ expression. *Developmental Dynamics*, 236(6), 1633–1649. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21167>
- Cheng, Y. K.-Y., Lao, T. T., Sahota, D. S., Leung, V. K.-T., & Leung, T. Y. (2013). Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 120(3), 249–253. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.10.019>
- Cho, H. Y., Jung, I., & Kim, S. J. (2016). The association between maternal hyperglycemia and perinatal outcomes in gestational diabetes mellitus patients. *Medicine*, 95(36), e4712. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004712>
- Crowther, C. A., Hiller, J. E., Moss, J. R., McPhee, A. J., Jeffries, W. S., & Robinson, J. S. (2005). Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 352(24), 2477–2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042973>
- Cundy, T. (2012). Proposed new diagnostic criteria for gestational diabetes - a pause for thought? *Diabetic Medicine*, 29(2), 176–180. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03407.x>
- Dabrowska, A. M., Tarach, J. S., Wojtysiak-Duma, B., & Duma, D. (2015). Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomedical Papers*, 159(3), 352–359. <https://doi.org/10.5507/bp.2015.018>

- Dashe, J. S., Nathan, L., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2000). Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(4), 901–904. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70343-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70343-7)
- De Henau, O., Degroot, G.-N., Imbault, V., Robert, V., De Poorter, C., Mcheik, S., Galés, C., Parmentier, M., & Springael, J.-Y. (2016). Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLOS ONE*, 11(10), e0164179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164179>
- de Veciana, M., Major, C. A., Morgan, M. A., Asrat, T., Toohey, J. S., Lien, J. M., & Evans, A. T. (1995). Postprandial versus Preprandial Blood Glucose Monitoring in Women with Gestational Diabetes Mellitus Requiring Insulin Therapy. *New England Journal of Medicine*, 333(19), 1237–1241. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511093331901>
- DeBoer, T., Wewerka, S., Bauer, P. J., Georgieff, M. K., & Nelson, C. A. (2005). Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 47(8), 525–531. <https://doi.org/10.1017/S0012162205001039>
- DeMarini, S., MIMOUNI, F., TSANG, R. C., KHOURY, J., & HERTZBERG, V. (1994). Impact of Metabolic Control of Diabetes During Pregnancy on Neonatal Hypocalcemia. *Obstetrics & Gynecology*, 83(6), 918–922. <https://doi.org/10.1097/00006250-199406000-00003>
- DeSisto, C. L., Kim, S. Y., & Sharma, A. J. (2014). Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. *Preventing Chronic Disease*, 11, 130415. <https://doi.org/10.5888/pcd11.130415>
- Donovan, L., Hartling, L., Muise, M., Guthrie, A., Vandermeer, B., & Dryden, D. M. (2013). Screening Tests for Gestational Diabetes: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 159(2), 115. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00657>
- Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mellouk, N., & Levy, R. (2015). Adipokines in human reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0034>
- Durnwald, C., Huston-Presley, L., Amini, S., & Catalano, P. (2004). Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(3), 804–808. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.033>

- Ecker, J. L., & Greene, M. F. (2008). Gestational Diabetes — Setting Limits, Exploring Treatments. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 2061–2063. <https://doi.org/10.1056/NEJMe0802623>
- Egan, A. M., Dennedy, M. C., Al-Ramli, W., Heerey, A., Avalos, G., & Dunne, F. (2014). ATLANTIC-DIP: Excessive Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes in Women With Gestational or Pregestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(1), 212–219. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2684>
- Eggleston, E. M., LeCates, R. F., Zhang, F., Wharam, J. F., Ross-Degnan, D., & Oken, E. (2016). Variation in Postpartum Glycemic Screening in Women With a History of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 128(1), 159–167. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001467>
- Ehrenberg, H. M., Mercer, B. M., & Catalano, P. M. (2004). The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(3), 964–968. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.052>
- Ehrlich, S. F., Hedderson, M. M., Feng, J., Davenport, E. R., Gunderson, E. P., & Ferrara, A. (2011). Change in Body Mass Index Between Pregnancies and the Risk of Gestational Diabetes in a Second Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 117(6), 1323–1330. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821aa358>
- Eidem, I., Vangen, S., Hanssen, K. F., Vollset, S. E., Henriksen, T., Joner, G., & Stene, L. C. (2011). Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 54(11), 2771–2778. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2281-7>
- El husseney, M. W. A., Mamdouh, M., Shaban, S., Ibrahim Abushouk, A., Zaki, M. M. M., Ahmed, O. M., & Abdel-Daim, M. M. (2017). Adipokines: Potential Therapeutic Targets for Vascular Dysfunction in Type II Diabetes Mellitus and Obesity. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/8095926>
- Erdmann, J., Salmhofer, H., Knauß, A., Mayr, M., Wagenpfeil, S., Sypchenko, O., Lupp, P., & Schusdziarra, V. (2012). Relationship of fetuin-A levels to weight-dependent insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Regulatory Peptides*, 178(1–3), 6–10. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.02.004>
- Ernst, M. C., & Sinal, C. J. (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 660–667. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.08.001>
- Fadl, H. E., Östlund, I. K. M., Magnuson, A. F. K., & Hanson, U. S. B. (2010). Maternal and

- neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003. *Diabetic Medicine*, 27(4), 436–441. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02978.x>
- Falcão-Pires, I., Castro-Chaves, P., Miranda-Silva, D., Lourenço, A. P., & Leite-Moreira, A. F. (2012). Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discovery Today*, 17(15–16), 880–889. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2012.04.007>
- Farhan, S., Handisurya, A., Todoric, J., Tura, A., Pacini, G., Wagner, O., Klein, K., Jarai, R., Huber, K., & Kautzky-Willer, A. (2012). Fetuin-A Characteristics during and after Pregnancy: Result from a Case Control Pilot Study. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2012/896736>
- Feig, D. S., Hwee, J., Shah, B. R., Booth, G. L., Bierman, A. S., & Lipscombe, L. L. (2014). Trends in Incidence of Diabetes in Pregnancy and Serious Perinatal Outcomes: A Large, Population-Based Study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care*, 37(6), 1590–1596. <https://doi.org/10.2337/dc13-2717>
- Feldman, R. K., Tieu, R. S., & Yasumura, L. (2016). Gestational Diabetes Screening. *Obstetrics & Gynecology*, 127(1), 10–17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001132>
- Ferrara, A., Hedderston, M. M., Quesenberry, C. P., & Selby, J. V. (2002). Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care*, 25(9), 1625–1630. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.9.1625>
- Francis, E. C., Li, M., Hinkle, S. N., Cao, Y., Chen, J., Wu, J., Zhu, Y., Cao, H., Kemper, K., Rennert, L., Williams, J., Tsai, M. Y., Chen, L., & Zhang, C. (2020). Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 8(1), e001333. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001333>
- Fraser, A., Almqvist, C., Larsson, H., Långström, N., & Lawlor, D. A. (2014). Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia*, 57(1), 102–109. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3065-z>
- Fuglsang, J., & Ovesen, P. G. (2015). Pregnancy and Delivery in a Woman With Type 1 Diabetes, Gastroparesis, and a Gastric Neurostimulator. *Diabetes Care*, 38(5), e75–e75. <https://doi.org/10.2337/dc14-2959>
- Galindo, A., Burguillo, A. G., Azriel, S., & Fuente, P. de la. (2006). Outcome of fetuses in

- women with pregestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatal Medicine*, 34(4). <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.062>
- Garabedian, C., & Deruelle, P. (2010). Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*, 36(6), 515–521. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2010.11.005>
- Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., Malik, A., & Francis, A. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*, 346(jan24 3), f108–f108. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>
- Garne, E., Loane, M., Dolk, H., Barisic, I., Addor, M.-C., Arriola, L., Bakker, M., Calzolari, E., Matias Dias, C., Doray, B., Gatt, M., Melve, K. K., Nelen, V., O'Mahony, M., Pierini, A., Randrianaivo-Ranjatoelina, H., Rankin, J., Rissmann, A., Tucker, D., ... Wiesel, A. (2012). Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 94(3), 134–140. <https://doi.org/10.1002/bdra.22886>
- Golden, S. H., Brown, A., Cauley, J. A., Chin, M. H., Gary-Webb, T. L., Kim, C., Sosa, J. A., Sumner, A. E., & Anton, B. (2012). Health Disparities in Endocrine Disorders: Biological, Clinical, and Nonclinical Factors—An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), E1579–E1639. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2043>
- Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., Muruganandan, S., & Sinal, C. J. (2007). Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175–28188. <https://doi.org/10.1074/jbc.M700793200>
- Grissa, O., Yessoufou, A., Mrisak, I., Hichami, A., Amoussou-Guenou, D., Grissa, A., Djrolo, F., Moutairou, K., Miled, A., Khairi, H., Zaouali, M., Bougmiza, I., Zbidi, A., Tabka, Z., & Khan, N. A. (2010). Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 10(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-7>
- Guelfi, K. J., Ong, M. J., Crisp, N. A., Fournier, P. A., Wallman, K. E., Grove, J. R., Doherty, D. A., & Newnham, J. P. (2016). Regular Exercise to Prevent the Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 128(4), 819–827. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001632>
- Guntupalli, K. K., Karnad, D. R., Bandi, V., Hall, N., & Belfort, M. (2015). Critical Illness in Pregnancy. *Chest*, 148(5), 1333–1345. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2365>

- Guvenc, Y., Var, A., Goker, A., & Kuscu, N. K. (2016). Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of International Medical Research*, 44(4), 796–805. <https://doi.org/10.1177/0300060516645421>
- Habib, S. S., Eshki, A., AlTassan, B., Fatani, D., Helmi, H., & AlSaif, S. (2017). Relationship of serum novel adipokine chemerin levels with body composition, insulin resistance, dyslipidemia and diabetes in Saudi women. *European review for medical and pharmacological sciences*, 21(6), 1296–1302. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387898>
- Hammoud, N. M., Visser, G. H. A., Peters, S. A. E., Graatsma, E. M., Pistorius, L., & de Valk, H. W. (2013). Fetal growth profiles of macrosomic and non-macrosomic infants of women with pregestational or gestational diabetes. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(4), 390–397. <https://doi.org/10.1002/uog.11221>
- Hanson, Ui., & Persson, B. (1993). Outcome of Pregnancies Complicated by Type 1 Insulin-Dependent Diabetes in Sweden: Acute Pregnancy Complications, Neonatal Mortality and Morbidity. *American Journal of Perinatology*, 10(04), 330–333. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994754>
- HAPO. (2008). Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1991–2002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Harper, L. M., Mele, L., Landon, M. B., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Reddy, U. M., Casey, B., Wapner, R. J., Varner, M. W., Thorp, J. M., Sciscione, A., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Caritis, S. N., Sorokin, Y., Peaceman, A. M., & Tolosa, J. E. (2016). Carpenter-Coustan Compared With National Diabetes Data Group Criteria for Diagnosing Gestational Diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 127(5), 893–898. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001383>
- Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2012). Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *The Journal of Pediatrics*, 161(5), 787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>
- Hartling, L., Dryden, D. M., Guthrie, A., Muise, M., Vandermeer, B., & Donovan, L. (2013). Benefits and Harms of Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Annals of Internal Medicine*, 159(2), 123. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00661>
- Hawkins, J. S., Lo, J. Y., Casey, B. M., McIntire, D. D., & Leveno, K. J. (2008). Diet-treated gestational diabetes mellitus: comparison of early vs routine diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(3), 287.e1-287.e6.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.049>

Hawthorne, G. (2011). Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(1), 77–90.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.015>

Hay, W. W. (2012). Care of the Infant of the Diabetic Mother. *Current Diabetes Reports*, 12(1), 4–15. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0243-6>

Hay, W. W., Raju, T. N., Higgins, R. D., Kalhan, S. C., & Devaskar, S. U. (2009). Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia: Workshop Report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *The Journal of Pediatrics*, 155(5), 612–617.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.06.044>

Helfer, G., & Wu, Q.-F. (2018). Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *Journal of Endocrinology*, 238(2), R79–R94. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>

Hennige, A. M., Staiger, H., Wicke, C., Machicao, F., Fritsche, A., Häring, H.-U., & Stefan, N. (2008). Fetuin-A Induces Cytokine Expression and Suppresses Adiponectin Production. *PLoS ONE*, 3(3), e1765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001765>

Heremans, J. (1960). *Les globulines sériques du système Gamma*.

Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2005). Acute Pyelonephritis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 105(1), 18–23.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0>

How, H. Y., Sibai, B., Lindheimer, M., Caritis, S., Hauth, J., Klebanoff, M., MacPherson, C., Van Dorsten, P., Miodovnik, M., Landon, M., Paul, R., Meis, P., Thurnau, G., Dombrowski, M., & Roberts, J. (2004). Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(3), 775–778.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.031>

Huang, H., He, J., Johnson, D., Wei, Y., Liu, Y., Wang, S., Luty, G. A., Duh, E. J., & Semba, R. D. (2015). Deletion of Placental Growth Factor Prevents Diabetic Retinopathy and Is Associated With Akt Activation and HIF1 α -VEGF Pathway Inhibition. *Diabetes*, 64(3), 1067–1067. <https://doi.org/10.2337/db15-er03>

Huang, T., Kelly, A., Becker, S. A., Cohen, M. S., & Stanley, C. A. (2013). Hypertrophic

- cardiomyopathy in neonates with congenital hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 98(4), F351–F354.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302546>
- IADPSG. (2010). International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
- Idris, N., Wong, S. F., Thomae, M., Gardener, G., & McIntyre, D. H. (2010). Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 36(3), 338–343. <https://doi.org/10.1002/uog.7676>
- Ijäs, H., Väärasmäki, M., Saarela, T., Keravuo, R., & Raudaskoski, T. (2015). A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(7), 994–1000. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12964>
- Ismail, N. A., Ragab, S., Dayem, S. M. A. El, ElBaky, A. A., Salah, N., Hamed, M., Assal, H., & Koura, H. (2012). Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables. *Archives of Medical Science*, 5, 826–833. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.31616>
- Ix, J. H. (2008). Fetuin-A and Incident Diabetes Mellitus in Older Persons. *JAMA*, 300(2), 182. <https://doi.org/10.1001/jama.300.2.182>
- Ix, J. H., & Sharma, K. (2010). Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(3), 406–412.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2009080820>
- Ix, J. H., Shlipak, M. G., Brandenburg, V. M., Ali, S., Ketteler, M., & Whooley, M. A. (2006). Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 113(14), 1760–1767.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588723>
- Iyidir, O. T., Degertekin, C. K., Yilmaz, B. A., Altinova, A. E., Toruner, F. B., Bozkurt, N., Ayvaz, G., & Akturk, M. (2015). Serum levels of fetuin A are increased in women with gestational diabetes mellitus. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 291(4), 933–937.
<https://doi.org/10.1007/s00404-014-3490-3>
- Jahnen-Dechent, W., Heiss, A., Schäfer, C., & Ketteler, M. (2011). Fetuin-A Regulation of Calcified Matrix Metabolism. *Circulation Research*, 108(12), 1494–1509.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>

- Johnston, R. C., Gabby, L., Tith, T., Eaton, K., Westermann, M., & Wing, D. A. (2017). Immediate postpartum glycemic control and risk of surgical site infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(3), 267–271. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1173672>
- Jovanovic-Peterson, L., Durak, E. P., & Peterson, C. M. (1989). Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(2), 415–419. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90534-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90534-6)
- Jovanović, L., Liang, Y., Weng, W., Hamilton, M., Chen, L., & Wintfeld, N. (2015). Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 31(7), 707–716. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2656>
- Kalabay, L., Cseh, K., Pajor, A., Baranyi, E., Csakany, G., Melczer, Z., Speer, G., Kovacs, M., Siller, G., Karadi, I., & Winkler, G. (2002). Correlation of maternal serum fetuin/alpha2-HS-glycoprotein concentration with maternal insulin resistance and anthropometric parameters of neonates in normal pregnancy and gestational diabetes. *European Journal of Endocrinology*, 243–248. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1470243>
- Kaur, J., Mattu, H. S., Chatha, K., & Randeva, H. S. (2018). Chemerin in human cardiovascular disease. *Vascular Pharmacology*, 110, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.06.018>
- Kaushik, S. V., Plaisance, E. P., Kim, T., Huang, E. Y., Mahurin, A. J., Grandjean, P. W., & Mathews, S. T. (2009). Extended-release niacin decreases serum fetuin-A concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 25(5), 427–434. <https://doi.org/10.1002/dmrr.967>
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
- Kessous, R., Shoham-Vardi, I., Pariente, G., Sherf, M., & Sheiner, E. (2013). An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*, 99(15), 1118–1121. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-303945>
- Ketteler, M., Bongartz, P., Westenfeld, R., Wildberger, J. E., Mahnken, A. H., Böhm, R., Metzger, T., Wanner, C., Jahnke-Dechent, W., & Floege, J. (2003). Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*, 361(9360), 827–833. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12710-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12710-9)

- Kim, S. Y., Sharma, A. J., Sappenfield, W., Wilson, H. G., & Salihu, H. M. (2014). Association of Maternal Body Mass Index, Excessive Weight Gain, and Gestational Diabetes Mellitus With Large-for-Gestational-Age Births. *Obstetrics & Gynecology*, 123(4), 737–744. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000177>
- Kitzmilller, J. L., Block, J. M., Brown, F. M., Catalano, P. M., Conway, D. L., Coustan, D. R., Gunderson, E. P., Herman, W. H., Hoffman, L. D., Inturrisi, M., Jovanovic, L. B., Kjos, S. I., Knopp, R. H., Montoro, M. N., Ogata, E. S., Paramsothy, P., Reader, D. M., Rosenn, B. M., Thomas, A. M., & Kirkman, M. S. (2008). Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 31(5), 1060–1079. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>
- Krakowiak, P., Walker, C. K., Bremer, A. A., Baker, A. S., Ozonoff, S., Hansen, R. L., & Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *PEDIATRICS*, 129(5), e1121–e1128. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>
- Landon, M. B., Mele, L., Spong, C. Y., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., Wapner, R. J., Varner, M. W., Rouse, D. J., Thorp, J. M., Sciscione, A., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Caritis, S. N., Sorokin, Y., Peaceman, A. M., Tolosa, J. E., & Anderson, G. D. (2011). The Relationship Between Maternal Glycemia and Perinatal Outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 117(2), 218–224. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318203ebe0>
- Landon, M. B., Spong, C. Y., Thom, E., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., Wapner, R. J., Varner, M. W., Rouse, D. J., Thorp, J. M., Sciscione, A., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Lain, K. Y., Sorokin, Y., Peaceman, A. M., Tolosa, J. E., & Anderson, G. B. (2009). A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 361(14), 1339–1348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA0902430>
- Langer, O., Conway, D. L., Berkus, M. D., Xenakis, E. M.-J., & Gonzales, O. (2000). A Comparison of Glyburide and Insulin in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 343(16), 1134–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJM200010193431601>
- Lauenborg, J., Mathiesen, E., Ovesen, P., Westergaard, J. G., Ekbom, P., Molsted-Pedersen, L., & Damm, P. (2003). Audit on Stillbirths in Women With Pregestational Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 26(5), 1385–1389. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1385>
- Lebreton, J. P., Joisel, F., Raoult, J. P., Lannuzel, B., Rogez, J. P., & Humbert, G. (1979). Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *Journal of Clinical Investigation*, 64(4), 1118–1129. <https://doi.org/10.1172/JCI109551>

- Leinonen, P. J., Hiilesmaa, V. K., Kaaja, R. J., & Teramo, K. A. (2001). Maternal Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 24(8), 1501–1502.
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.8.1501>
- Li, X.-M., Ji, H., Li, C.-J., Wang, P.-H., Yu, P., & Yu, D.-M. (2015). Chemerin expression in Chinese pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Annales d'Endocrinologie*, 76(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.10.001>
- Little, S. E., Zera, C. A., Clapp, M. A., Wilkins-Haug, L., & Robinson, J. N. (2015). A Multi-State Analysis of Early-Term Delivery Trends and the Association With Term Stillbirth. *Obstetrics & Gynecology*, 126(6), 1138–1145.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001109>
- Liu, S., Joseph, K. S., Lisonkova, S., Rouleau, J., Van den Hof, M., Sauve, R., & Kramer, M. S. (2013). Association Between Maternal Chronic Conditions and Congenital Heart Defects. *Circulation*, 128(6), 583–589.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001054>
- Loukovaara, M., Leinonen, P., Teramo, K., Andersson, S., Alfthan, H., & Stenman, U.-H. (2004). Diabetic Pregnancy Associated With Increased Epidermal Growth Factor in Cord Serum at Term. *Obstetrics & Gynecology*, 103(2), 240–244.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000110545.64874.49>
- Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 231(3), R77–R99. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>
- Luo, Z.-C., Nuyt, A.-M., Delvin, E., Audibert, F., Girard, I., Shatenstein, B., Cloutier, A., Cousineau, J., Djemli, A., Deal, C., Levy, E., Wu, Y., Julien, P., & Fraser, W. D. (2012). Maternal and Fetal IGF-I and IGF-II Levels, Fetal Growth, and Gestational Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(5), 1720–1728.
<https://doi.org/10.1210/jc.2011-3296>
- Marschalek, J., Farr, A., Kiss, H., Hagmann, M., Göbl, C. S., Trofaier, M.-L., Kueronya, V., & Petricevic, L. (2016). Risk of Vaginal Infections at Early Gestation in Patients with Diabetic Conditions during Pregnancy: A Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, 11(5), e0155182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155182>
- Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J. K., Driscoll, A. K., & Mathews, T. J. (2017). Births: Final Data for 2015. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 66(1), 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135188>
- Mathiesen, E. R., Ringholm, L., Feldt-Rasmussen, B., Clausen, P., & Damm, P. (2012).

- Obstetric Nephrology: Pregnancy in Women with Diabetic Nephropathy—The Role of Antihypertensive Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(12), 2081–2088. <https://doi.org/10.2215/CJN.00920112>
- Mattern, A., Zellmann, T., & Beck-Sickinger, A. G. (2014). Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB Life*, 66(1), 19–26. <https://doi.org/10.1002/iub.1242>
- Mazaki-Tovi, S., Kanety, H., Pariente, C., Hemi, R., Schiff, E., & Sivan, E. (2005). Cord blood adiponectin in large-for-gestational age newborns. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 193(3), 1238–1242. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.05.049>
- McCance, D. R., Holmes, V. A., Maresh, M. J., Patterson, C. C., Walker, J. D., Pearson, D. W., & Young, I. S. (2010). Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 376(9737), 259–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60630-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60630-7)
- McElvy, S. (2001). Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstetrics & Gynecology*, 97(4), 587–592. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01202-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01202-3)
- Mehrotra, R., Westenfeld, R., Christenson, P., Budoff, M., Ipp, E., Takasu, J., Gupta, A., Norris, K., Ketteler, M., & Adler, S. (2005). Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: Relationship with coronary artery calcification. *Kidney International*, 67(3), 1070–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00172.x>
- Melamed, N., Ray, J. G., Geary, M., Bedard, D., Yang, C., Sprague, A., Murray-Davis, B., Barrett, J., & Berger, H. (2016). Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(3), 364.e1–364.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.021>
- Metzger, B. E., Buchanan, T. A., Coustan, D. R., de Leiva, A., Dunger, D. B., Hadden, D. R., Hod, M., Kitzmiller, J. L., Kjos, S. L., Oats, J. N., Pettitt, D. J., Sacks, D. A., & Zoupas, C. (2007). Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30(Supplement 2), S251–S260. <https://doi.org/10.2337/dc07-s225>
- Metzger, B. E., & Coustan, D. R. (1998). Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes care*, 21 Suppl 2, B161–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704245>
- Mission, J. F., Marshall, N. E., & Caughey, A. B. (2013). Obesity in Pregnancy. *Obstetrical*

& *Gynecological Survey*, 68(5), 389–399.
<https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31828738ce>

Mitanchez, D., Burguet, A., & Simeoni, U. (2014). Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: Mild Neonatal Effects, a Long-term Threat to Global Health. *The Journal of Pediatrics*, 164(3), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.076>

Moe, S. M., Reslerova, M., Ketteler, M., O'Neill, K., Duan, D., Koczman, J., Westenfeld, R., Jahn-Dechent, W., & Chen, N. X. (2005). Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney International*, 67(6), 2295–2304. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00333.x>

Moreno-Castilla, C., Hernandez, M., Bergua, M., Alvarez, M. C., Arce, M. A., Rodriguez, K., Martinez-Alonso, M., Iglesias, M., Mateu, M., Santos, M. D., Pacheco, L. R., Blasco, Y., Martin, E., Balsells, N., Aranda, N., & Mauricio, D. (2013). Low-Carbohydrate Diet for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 36(8), 2233–2238. <https://doi.org/10.2337/dc12-2714>

Most, O., & Langer, O. (2012). Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(11), 2458–2463.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2011.650250>

Mutluay, R., DEĞER, S. M., & DERİCİ, Ü. (2010). Vascular Calcification in Chronic Renal Failure and Calcification Inhibitors: Review. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 30(1), 323–332. <https://doi.org/10.5336/medsci.2009-13602>

Nawratil, P., Lenzen, S., Kellermann, J., Haupt, H., Schinke, T., Müller-Esterl, W., & Jahn-Dechent, W. (1996). Limited Proteolysis of Human α_2 -HS Glycoprotein/Fetuin. *Journal of Biological Chemistry*, 271(49), 31735–31741.
<https://doi.org/10.1074/jbc.271.49.31735>

Nicholson, W., Bolen, S., Witkop, C. T., Neale, D., Wilson, L., & Bass, E. (2009). Benefits and Risks of Oral Diabetes Agents Compared With Insulin in Women With Gestational Diabetes. *Obstetrics & Gynecology*, 113(1), 193–205.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318190a459>

NIH. (2013). Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus: Rationed or Rationally Related to Risk? *Diabetes Care*, 36(10), 2879–2880. <https://doi.org/10.2337/dc13-1250>

O'Sullivan, J. B. (1982). Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*, 248(8), 949–952. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7097963>

- Okten, S. B., & Bildacı, T. B. (2020). Salivary Leptin and Chemerin; a novel way of gestational diabetes screening. *Gynecological Endocrinology*, 36(12), 1116–1118. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1749999>
- Olivier, E., Soury, E., Ruminy, P., Husson, A., Parmentier, F., Daveau, M., & Salier, J. P. (2000). Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals. *The Biochemical journal*, 350 Pt 2, 589–597. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10947975>
- Osawa, M., YUASA, I., KITANO, T., HENKE, J., KANEKO, M., UDONO, T., SAITOU, N., & UMETSU, K. (2001). Haplotype analysis of the human alpha2-HS glycoprotein (fetuin) gene. *Annals of Human Genetics*, 65(1), 27–34. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2001.6510027.x>
- Owen, C. G., Martin, R. M., Whincup, P. H., Smith, G. D., & Cook, D. G. (2006). Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(5), 1043–1054. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.5.1043>
- Pan, X., Wen, S. W., Bestman, P. L., Kaminga, A. C., Acheampong, K., & Liu, A. (2020). Fetuin-A in Metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 15(3), e0229776. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229776>
- Patel, E. M., Goodnight, W. H., James, A. H., & Grotegut, C. A. (2015). Temporal trends in maternal medical conditions and stillbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(5), 673.e1-673.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.021>
- Pedersen, J., Molsted-Pedersen, L., & Andersen, B. (1974). Assessors of Fetal Perinatal Mortality in Diabetic Pregnancy: Analysis of 1,332 Pregnancies in the Copenhagen Series, 1946-1972. *Diabetes*, 23(4), 302–306. <https://doi.org/10.2337/diab.23.4.302>
- Pedersen, Jørgen. (1977). *The pregnant diabetic and her newborn: Problems and management*. Williams & Wilkins; 2nd edition.
- Pedersen, K. O. (1944). Fetuin, a New Globulin Isolated from Serum. *Nature*, 154(3914), 575–575. <https://doi.org/10.1038/154575a0>
- Peterson, C., Grosse, S. D., Li, R., Sharma, A. J., Razzaghi, H., Herman, W. H., & Gilboa, S. M. (2015). Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(1), 74.e1-74.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.009>
- Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*,

387(10035), 2331–2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-7)

Price, P. A., & Lim, J. E. (2003). The Inhibition of Calcium Phosphate Precipitation by Fetuin Is Accompanied by the Formation of a Fetuin-Mineral Complex. *Journal of Biological Chemistry*, 278(24), 22144–22152. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300744200>

Rasmussen, K. L., Laugesen, C. S., Ringholm, L., Vestgaard, M., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2010). Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 53(6), 1076–1083. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1697-9>

Rauci, R., Rusolo, F., Sharma, A., Colonna, G., Castello, G., & Costantini, S. (2013). Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*, 61(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.08.036>

Reece, E. A. (2012). Diabetes-Induced Birth Defects: What Do We Know? What Can We Do? *Current Diabetes Reports*, 12(1), 24–32. <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0251-6>

Reinehr, T., & Roth, C. L. (2008). Fetuin-A and Its Relation to Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease in Obese Children Before and After Weight Loss. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 4479–4485. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1505>

Ress, C., Tschoner, A., Engl, J., Klaus, A., Tilg, H., Ebenbichler, C. F., Patsch, J. R., & Kaser, S. (2010). Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(3), 277–280. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02255.x>

Reutens, A. T. (2013). Epidemiology of Diabetic Kidney Disease. *Medical Clinics of North America*, 97(1), 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.10.001>

Rewers, M., & Ludvigsson, J. (2016). Environmental risk factors for type 1 diabetes. *The Lancet*, 387(10035), 2340–2348. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30507-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30507-4)

Ringholm, L., Vestgaard, M., Laugesen, C. S., Juul, A., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2011). Pregnancy-induced increase in circulating IGF-I is associated with progression of diabetic retinopathy in women with type 1 diabetes. *Growth Hormone & IGF Research*, 21(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2010.12.001>

Roh, S., Song, S.-H., Choi, K.-C., Katoh, K., Wittamer, V., Parmentier, M., & Sasaki, S. (2007). Chemerin—A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 362(4), 1013–1018. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.08.104>

- Rolo, L. C., Nardoza, L. M. M., Araujo Júnior, E., Simioni, C., Zamith, M. M., & Moron, A. F. (2011). Curva de referência da área do septo interventricular fetal pelo método STIC: estudo preliminar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 96(5), 386–392. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000036>
- Rosenn, B., Miodovnik, M., Combs, C. A., Khoury, J., & Siddiqi, T. A. (1994). Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 84(4), 515–520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090386>
- Roshanzamir, F., Miraghajani, M., Rouhani, M. H., Mansourian, M., Ghiasvand, R., & Safavi, S. M. (2018). The association between circulating fetuin-A levels and type 2 diabetes mellitus risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Endocrinological Investigation*, 41(1), 33–47. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0697-8>
- Rourke, J. L., Dranse, H. J., & Sinal, C. J. (2013). Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*, 14(3), 245–262. <https://doi.org/10.1111/obr.12009>
- Rowan, J. A., Rush, E. C., Obolonkin, V., Battin, M., Woudes, T., & Hague, W. M. (2011). Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 34(10), 2279–2284. <https://doi.org/10.2337/dc11-0660>
- Rowan, Janet A., Hague, W. M., Gao, W., Battin, M. R., & Moore, M. P. (2008). Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 2003–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707193>
- Russell, N. E., Foley, M., Kinsley, B. T., Firth, R. G., Coffey, M., & McAuliffe, F. M. (2008). Effect of pregestational diabetes mellitus on fetal cardiac function and structure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(3), 312.e1-312.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.016>
- Russo, L. M., Nobles, C., Ertel, K. A., Chasan-Taber, L., & Whitcomb, B. W. (2015). Physical Activity Interventions in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 125(3), 576–582. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000691>
- Salvesen, D. R., Brudenell, M. J., & Nicolaides, K. H. (1992). Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 166(4), 1287–1293. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)90623-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(11)90623-1)

- Salvesen, D. R., Michael Brudenell, J., Snijders, R. J. M., Ireland, R. M., & Nicolaidis, K. H. (1993). Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168(1), 88–94. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(12\)90891-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(12)90891-1)
- Sanabria-Martínez, G., García-Hermoso, A., Poyatos-León, R., Álvarez-Bueno, C., Sánchez-López, M., & Martínez-Vizcaíno, V. (2015). Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(9), 1167–1174. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13429>
- Sato, H., Kazama, J. J., Wada, Y., Kuroda, T., Narita, I., Gejyo, F., Gao, P., & Yamashita, H. (2007). Decreased Levels of Circulating α 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Internal Medicine*, 46(20), 1685–1692. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.46.6269>
- Saudek, C. D. (2002). Progress and Promise of Diabetes Research. *JAMA*, 287(19), 2582. <https://doi.org/10.1001/jama.287.19.2582>
- Schlieper, G., Westenfeld, R., Brandenburg, V., & Ketteler, M. (2007). VASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH KIDNEY DISEASE: Inhibitors of Calcification in Blood and Urine. *Seminars in Dialysis*, 20(2), 113–121. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2007.00257.x>
- Schmid, K., & Bürgi, W. (1961). Preparation and properties of the human plasma Ba- α 2-glycoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 47(3), 440–453. [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(61\)90539-X](https://doi.org/10.1016/0006-3002(61)90539-X)
- Schultze, H. ., Heide, K., & Haupt, H. (1962). Die mit perchlorsäure nicht fällbaren proteine des humanserums. *Clinica Chimica Acta*, 7(6), 854–868. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(62\)90070-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(62)90070-0)
- Schwartz, N., Nachum, Z., & Green, M. S. (2015). The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence—effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(3), 310–317. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.011>
- Schwartz, N., Nachum, Z., & Green, M. S. (2016). Risk factors of gestational diabetes mellitus recurrence: a meta-analysis. *Endocrine*, 53(3), 662–671. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0922-9>
- Scifres, C. M., Feghali, M., Dumont, T., Althouse, A. D., Speer, P., Caritis, S. N., & Catov, J. M. (2015). Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*,

126(5), 978–986. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001097>

Sell, H., Laurencikienė, J., Taube, A., Eckardt, K., Cramer, A., Horrigths, A., Arner, P., & Eckel, J. (2009). Chemerin Is a Novel Adipocyte-Derived Factor Inducing Insulin Resistance in Primary Human Skeletal Muscle Cells. *Diabetes*, 58(12), 2731–2740. <https://doi.org/10.2337/db09-0277>

Sheffield, J. S. (2002). Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstetrics & Gynecology*, 100(5), 925–930. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02242-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02242-1)

Sheiner, E., Mazor-Drey, E., & Levy, A. (2009). Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22(5), 423–427. <https://doi.org/10.1080/14767050802360783>

Sibai, B. M., Caritis, S., Hauth, J., Lindheimer, M., VanDorsten, J. P., MacPherson, C., Klebanoff, M., Landon, M., Miodovnik, M., Paul, R., Meis, P., Dombrowski, M., Thurnau, G., Roberts, J., & McNellis, D. (2000). Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(2), 364–369. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70225-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70225-0)

Sibai, B. M., & Viteri, O. A. (2014). Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 123(1), 167–178. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000060>

Siddiq, A., Lepretre, F., Hercberg, S., Froguel, P., & Gibson, F. (2005). A Synonymous Coding Polymorphism in the 2-Heremans-Schmid Glycoprotein Gene Is Associated With Type 2 Diabetes in French Caucasians. *Diabetes*, 54(8), 2477–2481. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.8.2477>

Singh, M., Sharma, P. K., Garg, V. K., Mondal, S. C., Singh, A. K., & Kumar, N. (2012). Role of fetuin-A in atherosclerosis associated with diabetic patients. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64(12), 1703–1708. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01561.x>

Singh, S. R., Ahmad, F., Lal, A., Yu, C., Bai, Z., & Bennett, H. (2009). Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 180(4), 385–397. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081041>

Southern, C., Cook, J. M., Neetoo-Isseljee, Z., Taylor, D. L., Kettleborough, C. A., Merritt, A., Bassoni, D. L., Raab, W. J., Quinn, E., Wehrman, T. S., Davenport, A. P., Brown, A. J., Green, A., Wigglesworth, M. J., & Rees, S. (2013). Screening β -Arrestin Recruitment for the Identification of Natural Ligands for Orphan G-Protein–Coupled Receptors. *Journal of Biomolecular Screening*, 18(5), 599–609.

<https://doi.org/10.1177/1087057113475480>

- Stefan, N., Hennige, A. M., Staiger, H., Machann, J., Schick, F., Krober, S. M., Machicao, F., Fritsche, A., & Haring, H.-U. (2006). 2-Heremans-Schmid Glycoprotein/ Fetuin-A Is Associated With Insulin Resistance and Fat Accumulation in the Liver in Humans. *Diabetes Care*, 29(4), 853–857. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1938>
- Stefan, Norbert, Fritsche, A., Weikert, C., Boeing, H., Joost, H. G., Häring, H. U., & Schulze, M. B. (2008). Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes*, 57(10), 2762–2767. <https://doi.org/10.2337/db08-0538>
- Stenvinkel, P., Wang, K., Qureshi, A. R., Axelsson, J., Pecoits-Filho, R., Gao, P., Barany, P., Lindholm, B., Jogestrand, T., Heimberger, O., Holmes, C., Schalling, M., & Nordfors, L. (2005). Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney International*, 67(6), 2383–2392. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00345.x>
- Stuebe, A. M., Landon, M. B., Lai, Y., Spong, C. Y., Carpenter, M. W., Ramin, S. M., Casey, B., Wapner, R. J., Varner, M. W., Rouse, D. J., Sciscione, A., Catalano, P., Harper, M., Saade, G., Sorokin, Y., Peaceman, A. M., & Tolosa, J. E. (2012). Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(1), 62.e1-62.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.04.035>
- Stumvoll, M., Tschrötter, O., Fritsche, A., Staiger, H., Renn, W., Weisser, M., Machicao, F., & Haring, H. (2002). Association of the T-G Polymorphism in Adiponectin (Exon 2) With Obesity and Insulin Sensitivity: Interaction With Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 51(1), 37–41. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.37>
- Sun, J., Ren, J., Zuo, C., Deng, D., Pan, F., Chen, R., Zhu, J., Chen, C., & Ye, S. (2020). Circulating apelin, chemerin and omentin levels in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01209-7>
- Sun, Q., Cornelis, M. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2013). Plasma Levels of Fetuin-A and Hepatic Enzymes and Risk of Type 2 Diabetes in Women in the U.S. *Diabetes*, 62(1), 49–55. <https://doi.org/10.2337/db12-0372>
- Suresh, A., Liu, A., Poulton, A., Quinton, A., Amer, Z., Mongelli, M., Martin, A., Benzie, R., Peek, M., & Nanan, R. (2012). Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: A stratified cohort study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(5), 420–426. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01471.x>

- Takahashi, M., Takahashi, Y., Takahashi, K., Zolotaryov, F. N., Hong, K. S., Kitazawa, R., Iida, K., Okimura, Y., Kaji, H., Kitazawa, S., Kasuga, M., & Chihara, K. (2008). Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters*, 582(5), 573–578. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.01.023>
- Trepanowski, J. F., Mey, J., & Varady, K. A. (2015). Fetuin-A: a novel link between obesity and related complications. *International Journal of Obesity*, 39(5), 734–741. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.203>
- TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. (2019). (s. 3-30 için bl. 1-4' ten yararlanılmıştır.)
- Ueland, T., Michelsen, A. E., Aukrust, P., Henriksen, T., Bollerslev, J., & Lekva, T. (2018). Adipokines and macrophage markers during pregnancy –possible role for sCD163 in prediction and progression of gestational diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, e3114. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3114>
- van Leeuwen, M., Louwerse, M., Opmeer, B., Limpens, J., Serlie, M., Reitsma, J., & Mol, B. (2012). Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 119(4), 393–401. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03254.x>
- Varner, M. W., Rice, M. M., Landon, M. B., Casey, B. M., Reddy, U. M., Wapner, R. J., Rouse, D. J., Tita, A. T. N., Thorp, J. M., Chien, E. K., Saade, G. R., Peaceman, A. M., Blackwell, S. C., & Vandorsten, J. P. (2017). Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstetrics & Gynecology*, 129(2), 273–280. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001863>
- Vermi, W., Riboldi, E., Wittamer, V., Gentili, F., Luini, W., Marrelli, S., Vecchi, A., Franssen, J.-D., Communi, D., Massardi, L., Sironi, M., Mantovani, A., Parmentier, M., Facchetti, F., & Sozzani, S. (2005). Role of ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *Journal of Experimental Medicine*, 201(4), 509–515. <https://doi.org/10.1084/jem.20041310>
- Vestgaard, M., Ringholm, L., Laugesen, C. S., Rasmussen, K. L., Damm, P., & Mathiesen, E. R. (2010). Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 27(4), 431–435. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02958.x>
- Vidaeff, A., Yeomans, E., & Ramin, S. (2008). Pregnancy in Women with Renal Disease. Part II: Specific Underlying Renal Conditions. *American Journal of Perinatology*, 25(07), 399–405. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083838>

- Vink, J. Y., Poggi, S. H., Ghidini, A., & Spong, C. Y. (2006). Amniotic fluid index and birth weight: Is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(3), 848–850. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.004>
- Vörös, K., Gráf Jr, L., Prohászka, Z., Gráf, L., Szenthe, P., Kaszás, E., Böröcz, Z., Cseh, K., & Kalabay, L. (2011). Serum fetuin-A in metabolic and inflammatory pathways in patients with myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*, 41(7), 703–709. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02456.x>
- WANG, P. (1993). Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes*1. *The Lancet*, 341(8856), 1306–1309. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90816-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90816-Y)
- Wang, X., Liu, J., Wang, D., Zhu, H., Kang, L., & Jiang, J. (2019). Expression and correlation of Chemerin and FABP4 in peripheral blood of gestational diabetes mellitus patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8247>
- Wei, J., Heng, W., & Gao, J. (2016). Effects of Low Glycemic Index Diets on Gestational Diabetes Mellitus. *Medicine*, 95(22), e3792. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003792>
- Weigert, J., Obermeier, F., Neumeier, M., Wanninger, J., Filarsky, M., Bauer, S., Aslanidis, C., Rogler, G., Ott, C., Schäffler, A., Schölmerich, J., & Buechler, C. (2010). Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(4), 630–637. <https://doi.org/10.1002/ibd.21091>
- White, P. (1978). Classification of obstetric diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 130(2), 228–230. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90373-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90373-3)
- WHO. (2013). *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*.
- Wittamer, V., Franssen, J.-D., Vulcano, M., Mirjolet, J.-F., Le Poul, E., Migeotte, I., Brézillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., Detheux, M., Mantovani, A., Sozzani, S., Vassart, G., Parmentier, M., & Communi, D. (2003). Specific Recruitment of Antigen-presenting Cells by Chemerin, a Novel Processed Ligand from Human Inflammatory Fluids. *Journal of Experimental Medicine*, 198(7), 977–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>
- Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(9), 1847–

1856. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0585-3>

Xu, Y., Xu, M., Bi, Y., Song, A., Huang, Y., Liu, Y., Wu, Y., Chen, Y., Wang, W., Li, X., & Ning, G. (2011). Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Atherosclerosis*, 216(1), 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.020>

Yamawaki, H., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., & Hara, Y. (2012). A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 423(1), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.103>

Yang, J., Cummings, E. A., O'Connell, C., & Jangaard, K. (2006). Fetal and Neonatal Outcomes of Diabetic Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology*, 108(3, Part 1), 644–650. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000231688.08263.47>

Yang, X., Yao, J., Wei, Q., Ye, J., Yin, X., Quan, X., Lan, Y., & Xing, H. (2018). Role of chemerin/CMKLR1 in the maintenance of early pregnancy. *Frontiers of Medicine*, 12(5), 525–532. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0577-9>

Yang, Z., Tsai, M.-S., Wu, J. H., Herp, A., & Wu, A. M. (2008). Defining the carbohydrate specificities of Erythrina corallodendron lectin (ECorL) as polyvalent Galbeta1-4GlcNAc (II) > monomeric II > monomeric Gal and GalNAc. *Chang Gung medical journal*, 31(1), 26–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419051>

Yanit, K. E., Snowden, J. M., Cheng, Y. W., & Caughey, A. B. (2012). The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes on pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 207(4), 333.e1-333.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.066>

Young, E. C., Pires, M. L. E., Marques, L. P. J., de Oliveira, J. E. P., & Zajdenverg, L. (2011). Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on pregnancy outcomes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 5(3), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.02.013>

Zabel, B. A., Nakae, S., Zúñiga, L., Kim, J.-Y., Ohyama, T., Alt, C., Pan, J., Suto, H., Soler, D., Allen, S. J., Handel, T. M., Song, C. H., Galli, S. J., & Butcher, E. C. (2008). Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal induction of IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. *Journal of Experimental Medicine*, 205(10), 2207–2220. <https://doi.org/10.1084/jem.20080300>



EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : 40465587-050.01.04-196
Konu : Karar Yazısı

17.07.2020

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sabri ÇOLAK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “**Gestasyonel Diyabet’de Chemerin Ve Fetuin-A Serum Seviyelerinin Değerlendirilmesi**” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre **09.07.2020** tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, **2020/159** karar numarası ile bilimsel ve etik yönden **uygun** bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.



e-imzalıdır

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan

Tel :Fax :

Bilgi : BURAK HANKAYA

Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Kodu : 6CF4E183-B779-4E1D-A71A-9BCD4C04E7E7 - <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulan>

