

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

# GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA, İRİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

**UZM. DR. TUĞBA ARKAN GÜMÜŞ**

**ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. FIRAT BAYRAKTAR**

**İZMİR-2013**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

# GESTASYONEL DİYABETLİ HASTALARDA, İRİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

**UZM. DR. TUĞBA ARKAN GÜMÜŞ**

**ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından  
2013.KB.SAG.02 proje numarası ile desteklenmiştir.

---

# İÇİNDEKİLER

|                                                   |         |
|---------------------------------------------------|---------|
| İçindekiler                                       | i       |
| Tablolar dizini                                   | ii      |
| Şekiller dizini                                   | iii     |
| Kısaltmalar                                       | iv-v    |
| Teşekkür yazısı                                   | vi-vii  |
| Özet/Abstract                                     | viii-ix |
| Giriş                                             | 1       |
| Amaç                                              | 2       |
| Genel bilgiler                                    | 3       |
| <i>Diabetes Mellitus</i>                          | 3       |
| Gestasyonel Diabetes Mellitus                     | 3       |
| Gestasyonel diabetes mellitus prevalansı          | 4       |
| Gebelikte diyabetin önemi                         | 4       |
| Gebelik sırasında diyabet risk faktörleri         | 5       |
| Gestasyonel diabetes mellitus taraması            | 6       |
| İnsülin Direnci: Tanımı ve klinik yansımaları     | 6       |
| Gebelikte metabolik adaptasyon                    | 8       |
| Gebelikte glukoz metabolizması ve insülin direnci | 8       |
| İnsülin direncinin kantitatif olarak belirlenmesi | 11      |
| Gebelikte lipid metabolizması                     | 12      |
| Adipoz doku                                       | 13      |
| Miyokinler ve Adipokinler                         | 14      |
| İRİSİN                                            | 16      |
| Gereç ve Yöntemler                                | 18      |
| Araştırma özellikleri                             | 18      |
| Örneklem büyüklüğü                                | 18      |
| Dahil etme /etmeme kriterleri                     | 18      |
| Veri toplama                                      | 19      |
| İstatistiksel analiz                              | 20      |
| Araştırmanın etik yönü                            | 21      |
| Sonuçlar                                          | 22      |
| Tartışma                                          | 35      |
| Kaynaklar                                         | 37      |

---

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetin etiyolojik klasifikasyonu

Tablo 2: Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo 3: Gebelerde plazma Trg, total kol., LDL ve HDL düzeylerinin normal üst limitleri

Tablo 4: Gebe ve kontrol gruplarının genel özellikleri

Tablo 5: Gebelerin güncel kiloları, BMI, aldıkları kilo ve gebelik haftaları

Tablo 6: Gebelerin OGTT sonuçları

Tablo 7: Grupların laboratuvar değerleri

Tablo 8: Grupların lipid profili

Tablo 9: Grupların hsCRP ve D vit düzeyleri

Tablo 10: Grupların insülin direnci parametreleri

Tablo 11: Grupların irisin düzeyi

Tablo 12: Gebelerin ailede diyabet öyküsü varlığına göre GDM olma sıklığının karşılaştırılması

Tablo 13: Grupların egzersiz durumlarına göre karşılaştırılması

Tablo 14: Grupların HOMA-IR göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

Tablo 15: Grupların Trg/HDL oranına göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

Tablo 16: Grupların QUINCKI değerine göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

---

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnsülin hormonunun etkileri

Şekil 2: Gebelikte görülen insülin postreseptör sinyal değişimleri

Şekil 3: Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü

Şekil 4: Miyosit – Adiposit bağlantısı

Şekil 5: İrisin proteinin yapısı

Şekil 6: Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri

Şekil 7: Gruplar arasındaki irisin düzeylerinin ortalamaları

Şekil 8: Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 0.dk KŞ değerleri arasındaki korelasyon

Şekil 9: Gebelerde OGTT 0. dk KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı

Şekil 10: Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 1. saat KŞ değerleri arasındaki korelasyon

Şekil 11: Gebelerde OGTT 1. saat KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı

Şekil 12: Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 2. saat KŞ değerleri arasındaki korelasyon

Şekil 13: Gebelerde OGTT 2. saat KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı

Şekil 14: Gebelerde serum irisin düzeyi ile HbA1c değerleri arasındaki korelasyon

Şekil 15: Gebelerde serum irisin düzeyi ile gebelik öncesi BMI arasındaki korelasyon

---

## KISALTMALAR

ADA : Amerikan diyabet cemiyeti

ALT: Alanin aminotransaminaz

bHCG: Beta human karyonik gonadotropin

BDNF: Brain derived neurotrophic factor

BMI: Body mass indeks (vücut kitle indeksi)

BUN: Kan üre nitrojen

CRP: C reaktif protein

DM: Diabetes mellitus

FGF 23: Fibroblast growth factor 23

FNDC5: Fibronectin type III domain containing 5

FSTL 1: Follistatin-related protein 1

ft3: Serbest triiyodotironin

ft4 : Serbest tiroksin

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GH: Büyüme hormonu

GGT: Gama Glutamil Transferaz

GLUT 4: Glucose transporter type 4

HAPO: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA: Homeostasis asessment model

hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

IGF 1: Insulin-like growth factor 1

IL 6 –IL7: Interleukin 6-7

IR: İnsülin resistansı (insülin direnci)

IRS 1: Insulin reseptör substrat 1

LDL: Low Density Lipoprotein

LIF: Leukemia inhibitory factor

MODY: Maturity onset diabetes of the young

OGTT: Oral Glukoz tolerans testi

PGC1 alfa: PPAR gama co-activator 1 alfa

PI 3: Fosfatidilinositol 3

PPAR gama: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

QUICKI IS: Quantitative insülin sensivity check indeks

SPSS: Statistical package for social sciences

Trg: Trigliserid

TSH: Thyroid stimulating hormone

TURDEP: Türkiye Diyabet Prevalans Çalışması

UCP 1: Uncoupling protein 1

VLDL: Very low Density Lipoprotein

---

## TEŞEKKÜRLER

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime ve mesleki gelişimime büyük katkısı olan, sadece mesleki değil hayata olan bakış açımı genişleterek, gerçek bilim insanının tüm yönlerini geliştirmesi gerektiğini bana gösteren, tüm bu eğitim sürecinde ve tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır, özveri ve bilimsel desteği için değerli hocam ve tez danışmanım **Prof. Dr. Fırat Bayraktar'a** saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Sevinç Eraslan, Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi, Doç. Dr. Tefvik Demir, Doç. Dr. Serkan Yener ve Doç. Dr. Barış Akıncılar 'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim sırasında birlikte çalışma şansı yakalayamasam da Tıp fakültesindeki yıllarımda tanıma şansı bulduğum ve Endokrinoloji Bilim dalına olan sevgimin ilk temellerini atan değerli hocam Prof. Dr. Sena Yeşil'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin uygulama sürecinde destek ve yardımlarını; tezimin tamamlanma sürecinde de önemli katkılarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Dilek Çımrın'a teşekkürlerimi sunarım.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda birlikte çalıştığımız süre içinde pek çok şeyi paylaştığım, birlikte çalışmaktan çok büyük zevk aldığım, yan dal uzmanlığımız süresince ve tez çalışmalarım sırasında gösterdiği destek, yardım, ilgi ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Merve Yılmaz ve Uzm. Dr. Mehmet Çalan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda birlikte çalıştığım ve arkadaşlıklarından keyif aldığım Uzm. Dr. Arzu Gedik, Uzm. Dr. Ülkü Aybüke Tunç ve Uzm. Dr. Seçil Özışık'a teşekkürlerimi sunarım.

Hastane içinde her yerde bana bir şekilde yardımcı olan, beni her sabah güler yüzle karşılayan, birlikteyken iyi bir ekibin bir parçası olduğumu hissettiren, uyum içinde çalıştığımız, adlarını tek tek sıralayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma böyle güzel bir ortamda çalışma şansı verdikleri için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden sevgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, her zaman hoşgörölü ve sabırla yanımda olan, çok sevdiğim ANNEME sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Benim hayattaki en büyük şansım olarak gördüğüm, sadece bir baba değil çok değerli bir hocam olarak bana yol gösteren, akademik çalışmalarımındaki değerli katkıları ile beni yüreklendiren ve benimle gurur duyması isteğı ile yanıp tutuştuğum çok sevgili BABAMA sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma bir mucize gibi giren ve varlığı ile içimi sımsıcacık yapan, bana çalışmak ve daha da iyisini yapmak için güç veren, en sıkıntılı zamanlarımda bile dayanmamı sağlayan biricik sevgili meleğime yani KIZIMA sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tuğba Arkan Gümüş

**Arkan, T.** *Gestasyonel diyabetli hastalarda, irisinin insülin direnci ile olan ilişkisi*

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Yan dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2013.*

Diabetes mellitus; hiperglisemi ile karakterize, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Gestasyonel diabetes mellitus ise gebelik sırasında gelişen veya fark edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanabilir. Gestasyonel diyabetlilerin ileride diyabet gelişiminde riskli popülasyonu oluşturduğu düşünülmektedir. Diyabet fizyopatolojisinde kas dokusunun özellikle insülin direncine olan etkisi ve kas ile karaciğer, adipoz doku, pankreas gibi dokular arasındaki iletişimi sağlayan moleküller hakkındaki bilgiler oldukça kısıtlıdır. Son zamanlarda kas hücrelerinden salınan, kas ile yağ dokusu arasında mesajcı olarak işlev gören “irisin” peptidinin insülin direncinde ve enerji metabolizma düzenlemesinde etkin bir rol üstlendiği gösterilmiştir. Bu çalışmamızda insülin direnci olma olasılığı yüksek olan gestasyonel diyabetli popülasyonda serum irisin düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya benzer yaş grubunda 30 gestasyonel diyabetli gebe, 31 sağlıklı gebe ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 102 kişi alındı. Araştırmaya dahil edilen bireyler BMI (GDM 27,92±6,52; Sağlıklı Gebe 25,04±4,59; Kontrol 23,03±3,53; p<0,01), HOMA IR (GDM 2,85±1,79; Sağlıklı Gebe 1,84±1,29; Kontrol 1,44±0,51 p<0,01) ve serum irisin (GDM 119,10±50,99; Sağlıklı Gebe 87,68±55,63; Kontrol 76,27±27,32; p<0,01) düzeyleri açısından karşılaştırıldığında GDM grubunda BMI, HOMA-IR ve serum irisin düzeyi diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sağlıklı gebelerde AKŞ (GDM 83,50±15,33; Sağlıklı Gebe 71,81±7,39; Kontrol 83,61±6,78; p<0,01) ve HbA1c (GDM 5,44±0,44; Sağlıklı Gebe 5,04±0,23; Kontrol 5,27±0,26; p<0,01) değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Her üç grup insülin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda insülin düzeyi (GDM 13,51±7,33; Sağlıklı gebe 10,02±6,05; Kontrol 6,96±2,31; p<0,01) hem GDM hem de sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile HbA1c (r=0.3, p=0.0027) ve BMI arasında (r=0.26, p<0.01) pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Bu çalışma son yıllarda tanımlanan, düşüklüğünde insülin direncine neden olduğu gösterilen irisin molekülü ile gestasyonel diyabetlilerde insülin direnci arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Ancak araştırmamızın sonucunda gestasyonel diyabetlilerde beklenenin aksine serum irisin düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu durum bize gestasyonel diyabette, insülinin reseptör ve postreseptör sinyalizasyonunda olan değişimlere benzer şekilde, gebelerde, irisin proteininin de reseptör düzeyinde etkisizleşmiş olabileceğini düşündürmektedir.

İrisin molekülünün bu süreçteki rolünün anlaşılabilmesi için ilgili daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** GDM, insülin direnci, irisin

---

## ABSTRACT

*Arkan, T. The relationship between irisin and insulin resistance in patients with gestational diabetes*

*Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Minor Thesis, Izmir, 2013.*

Diabetes mellitus is a chronic disorder of carbohydrate metabolism characterized by hyperglycemia, and resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. Gestational diabetes mellitus is defined as glucose intolerance that occurs with pregnancy or is first recognized during pregnancy. Women with gestational diabetes are thought to constitute future diabetes-risk population. In diabetes pathophysiology, limited information is available regarding the effects of muscle tissue particularly on insulin resistance, as well as the molecules establishing communications between muscle tissue and tissues like liver, adipose tissue, and pancreas. Recently, the "irisin" peptide which is released by muscle cells, and acts as a messenger between muscle and adipose tissues has been shown to play a major role in the insulin resistance and in the regulation of energy metabolism. In this study, it was aimed to evaluate the serum levels of the irisin in gestational diabetes cases, which are most likely to have insulin resistance. This study included a total of 102 people of the similar age group; 30 pregnant women with gestational diabetes, 31 healthy pregnant women, and 41 healthy controls. In the comparison of the study subjects for BMI (GDM  $27,92 \pm 6,52$ ; Healthy Pregnant  $25,04 \pm 4,59$ ; Control  $23,03 \pm 3,53$ ;  $p < 0,01$ ), HOMA IR (GDM  $2,85 \pm 1,79$ ; Healthy Pregnant  $1,84 \pm 1,29$ ; Control  $1,44 \pm 0,51$   $p < 0,01$ ) and serum irisin levels (GDM  $119,10 \pm 50,99$ ; Healthy Pregnant  $87,68 \pm 55,63$ ; Control  $76,27 \pm 27,32$ ;  $p < 0,01$ ), BMI, HOMA-IR and serum irisin levels were found to be statistically significantly higher in the GDM group BMI, HOMA-IR ve serum irisin than the other two groups. In healthy pregnant, PBG (GDM  $83,50 \pm 15,33$ ; Healthy Pregnant  $71,81 \pm 7,39$ ; Control  $83,61 \pm 6,78$ ;  $p < 0,01$ ) and HbA1c (GDM  $5,44 \pm 0,44$ ; Healthy Pregnant  $5,04 \pm 0,23$ ; Control  $5,27 \pm 0,26$ ;  $p < 0,01$ ) values were measured statistically significantly lower compared to other two groups. The comparison of each three groups in terms of insulin levels revealed significantly lower insulin levels in the control group compared to the GDM and healthy pregnant groups (GDM  $13,51 \pm 7,33$ ; Healthy Pregnant  $10,02 \pm 6,05$ ; Control  $6,96 \pm 2,31$ ;  $p < 0,01$ ). In the correlation analysis, a significant positive relationship was found between serum irisin levels and HbA1c ( $r = 0.3$ ,  $p = 0.0027$ ), and BMI ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.01$ ).

This is the first study examining the association between insulin resistance in gestational diabetes and the irisin molecule, which was recently identified and shown to cause insulin resistance at low doses. However, contrary to the expectations, serum levels of the irisin were found higher in our gestational diabetes cases. This suggests that, similar to the changes in insulin receptor and postreceptor signalization in gestational diabetes, the irisin protein may be deactivated at receptor levels in pregnant. Further studies are required to be conducted to understand the role of the irisin molecule in this process.

**Key words:** GDM, Insulin resistance , Irisin

Diabetes mellitus, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden kronik bir metabolik bozukluktur. Diabet günümüzde tüm dünyada epidemi şeklini alan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre 2011 yılı itibarıyla Dünya çapında 346 milyon diyabetli bulunmaktadır ve bu hastaların % 90-95 i tip 2'dir [1]. Ülkemizde 2010 yılı içerisinde gerçekleştirilen TURDEP 2 çalışmasında Türk erişkin toplumda diyabet sıklığının %13.7 'ye ulaştığı saptanmıştır [2].

Diyabet sıklığına paralel olarak, gebelikte anne ve fetus için önemli komplikasyonlara neden olan gestasyonel diyabet sıklığı da hızla artmaktadır. Toplumlara bakıldığında gestasyonel diyabet sıklığı % 1,1 ile % 25,5 arasında olduğu görülmektedir [3, 4]. Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında gelişen veya fark edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanabilir [5]. Gebelik, fetoplasental ünitenin gelişimi ile birlikte, insülin duyarlılığında ilerleyici azalma ile seyreder [6]. Gestasyonel diyabet genellikle hamilelik sonrasında kaybolur ancak gestasyonel diyabetli kadınların daha sonraki hayatlarında tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır. Bu risk gebelik bitiminden sonraki 10 yılda %35 ile %60 arasında olduğu bildirilmiştir [7]. Bu doğrultuda gestasyonel diyabetlilerin ileride diyabet gelişiminde riskli popülasyonu oluşturduğu düşünülmektedir [8]. Ayrıca gestasyonel diyabeti olan kadınlardan doğan çocuklar yaşamları süresince artmış obezite ve diyabet gelişme riski altındadır [9, 10].

Dünyada artan bir şekilde diyabet ve obezitenin varlığı insülin direnci ve metabolizma ile ilgili fizyopatolojiyi aydınlatacak çok sayıda araştırma yapılmasına yol açmıştır. Özellikle yeni tedavi yollarının geliştirilebilmesi için insülin direncine neden olan faktörlerin ortaya çıkartılması hedeflenmiştir. Şimdiye kadar diyabet fizyopatolojisinde kas dokusunun özellikle insülin direncine olan etkisi tam olarak bilinmemekteydi. Kas ile karaciğer, adipoz doku, pankreas gibi dokular arasındaki iletişimi sağlayan moleküller hakkındaki bilgiler oldukça kısıtlıydı. Yakın zamanda yapılan çok sayıdaki hücre kültürü ve hayvan çalışmasında kas dokusundan salınan, parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilen ve miyokin olarak adlandırılan bir grup molekül tanımlanmıştır [11]. Miyokin grubu içinde, kas hücrelerinden salınan, kas ile yağ dokusu arasında mesajcı olarak işlev gören "irisin" peptidinin insülin direncinde ve enerji metabolizma düzenlemesinde etkin bir rol üstlendiği gösterilmiştir [12]. Bu molekülün ileride metabolik sendrom ve obezite tedavisinde yeni ufuklar açabileceği ön görülmektedir.

---

## AMAÇ

Gestasyonel diyabet fizyopatolojisinde insülin direnci önemli yer tutmaktadır. İnsülin direncinin diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Yüksek serum irisin düzeyinin insülin direncine engel olduğu, kilo kontrolü sağladığı ve glukoz hemostazını sağladığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmamızda insülin direnci olma olasılığı yüksek olan gestasyonel diyabetli popülasyonda serum irisin düzeyinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus; hiperglisemi ile karakterize, insülin salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan kronik karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Gelişen kronik hiperglisemi sonucu, uzun dönemde çeşitli organ yetmezliklerinin, özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarlarının etkilendiği bir hastalıktır. Diyabet gelişiminde, pankreas beta hücre hasarı sonucu insülin salınımının azalmasından insülin direncine kadar farklı birçok patofizyolojik süreç etkilidir. Hedef organlardaki insülin etkinliğindeki yetmezlik nedeniyle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler gelişmektedir.

Görme kaybına neden olan retinopati, renal yetmezliğe neden olan nefropati, ayak ülseri, charcot eklemi gelişimi ve ampütasyonlara neden olan sensorial nöropati, gastrointestinal genitoüriner ve kardivasküler semptomlara neden olan otonom nöropati diyabetin uzun dönem komplikasyonlarıdır. Ayrıca bu hastalarda artmış aterosklerotik kardiovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık riski mevcuttur.

Diabetes mellitus genel olarak iki büyük etiopatogenetik kategoride incelenmektedir. Tip 1 DM olarak adlandırılan kategoride insülin sentezindeki eksiklik nedeniyle gelişen mutlak bir insülin yetmezliğinin olduğu klinik tablo bulunurken, tip 2 DM olarak adlandırılan diğerinde ise insülin direnci ve göreceli bir insülin yetmezliği bulunmaktadır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2013 diyabet kılavuzunda diabetes mellitus 4 ana grupta kategorize edilmektedir. (Tablo 1)

Tablo 1 Diyabetin etiyolojik klasifikasyonu

1. Tip 1 diyabet (~ %5-10)
2. Tip 2 diyabet (~ %90-95)
3. Diğer özel tipler (MODY, insülin etkinliğini bozan genetik durumlar, endokrinopatiler...)
4. Gestasyonel diabetes mellitus

## Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebeliğin normal fizyolojisi gereği gelişen değişimler nedeniyle insülin direnci ve hiperinsülinemi oluşmaktadır. Özellikle plasentadan ve hipofizden salgılanan anti-insülin etkili hormonlar (östrojen, prolaktin, bHCG, GH, plasental laktojen, kortizol ve progesteron) nedeniyle insülin ihtiyacı artmaktadır. Ayrıca gebelik süresince artmış olan enerji ihtiyacı da bu sürece katkıda bulunmaktadır. Daha öncesinde pankreatik fonksiyon bozukluğu olmayan

ancak insülin rezervleri sınırlı olan bir grup gebede artan bu ihtiyaca cevaben yeterli insülin salınımı olamamakta olup kan şekeri yükselmesi görülmektedir. Gebelikte ilk defa saptanan ve gebelik sonrası düzelen anormal glukoz toleransı “gestasyonel diabetes mellitus” olarak adlandırılmıştır. Bu durum maternal ve fetal birçok morbiditeye neden olarak preeklampsi, makrozomi ve erken doğum riskini arttırmaktadır.

Tablo 2 Gestasyonel diabetes mellitus tanı kriterleri: [13-15]

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Daha öncesinden bilinen diyabet öyküsü olmayan gebelerin gebeliklerinin 24.-28. haftası döneminde yapılan 75 gr OGTT ile tanı konulmalıdır.</li><li>• OGTT en az 8 saatlik gece açlık sonrası sabah yapılmalıdır.</li><li>• Gebeliğin 24.-28. Haftası döneminde yapılan 75 gr iki saatlik oral glukoz tolerans testinde (OGTT) en azından bir anormal değer saptanması.<br/>Açlık kan şekeri <math>\geq 92</math> mg/dl,<br/>1. Saat <math>\geq 180</math> mg/dl,<br/>2. Saat <math>\geq 153</math> mg/dl</li></ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Yıllarca gestasyonel diabetes mellitus gebelikte ortaya çıkan veya fark edilen, çeşitli düzeylerde olabilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Çoğu olguda doğum ile beraber glukoz intoleransının gerilediği gözlenmiştir.

### Gestasyonel diabetes mellitus prevalansı

Gestasyonel diyabet prevalansının çeşitli raporlarda % 1,1 -% 25,5 olduğu rapor edilmiştir [4]. Tüm dünyada GDM prevalansı, ırk ve etnik kökenlerin tip 2 diyabet prevalansına paralel olarak değişkenlik göstermektedir. Ayrıca tarama yöntemlerinin farklılığı, popülasyon karakteristikleri (gebe kalma yaşı, vücut kitle indeksi...), test metotları, kullanılan tanı kriterleri prevalans farklılıklarına neden olmaktadır. Muhtemelen yıllar içinde ortalama gebe kalma yaşının ve vücut ağırlıklarının artması sonucu GDM prevelansında da artış görülmektedir [16].

### Gebelikte diyabetin önemi

Gebelik sırasında diyabet varlığı ile çok sayıda istenmeyen olay görülme sıklığı arasında ilişki olduğu bilinmektedir [17-24]. Maternal hiperglisemi olması durumunda arttığı gözlenen advers olaylar:

- Preeklampsi
- Hidramnios

- Fetal makrozomi
- Fetal organomegali (hepatomegali, kardiomegali)
- Doğum travması
- Sezeryan (operatif doğum)
- Perinatal mortalite
- Neonatal respiratuvar problemler ve metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi...)

Eğer hiperglisemi durumu overt diyabette olduğu gibi erken organogenesis döneminde gelişirse düşük olma ve konjenital anomali saptanma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir [25]. Ayrıca gestasyonel diyabeti olan anneden doğan infantlarda uzun dönem yapılan takipleri sonucu; obezite ve diyabet gelişiminin daha erken çocukluk döneminde gelişebildiği, ince ve büyük motor fonksiyonlarda bozulmalar görüldüğü ve daha sık oranda hiperaktivite bozukluğu görüldüğü rapor edilmiştir [10, 26]. Uzun süreli takip yapılan bir çalışmada gestasyonel diyabet ile komplike olmuş gebelerden doğan bireylerin 18-27 yaş aralığında prediyabet veya diyabet geliştirme risklerinin 8 kat arttığı gösterilmiştir [27]. Gestasyonel diyabet tanısının konamaması veya yetersiz tedavi gebelik morbite ve mortalitesinin artmasına neden olmaktadır. İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranlarında ve perinatal mortalitede azalmalar sağlandığı gösterilmiştir [9]. Bu bilgiler ışığında Amerikan Diyabet Cemiyeti 2011 yılında gestasyonel diyabet tanı kriterlerini değiştirmiş 75 gr OGTT sonucu glukoz değerlerini tanı için aşağıya çekmiştir [15].

### **Gebelik sırasında diyabet risk faktörleri**

- Birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü [28]
- Gebelik öncesi BMI>30 kg/m<sup>2</sup> veya gebelik sırasında fazla kilo alımı [29-32]
- 25 yaşından büyük olmak
- Daha önceki gebeliğinde makrozomik bebek doğurmak (>4100gr)
- Anormal glukoz toleransı öyküsü
- Diyabet prevelansı yüksek bir etnik grup mensubu olmak
- Annenin kendi doğum ağırlığının >4,1 kg veya <2,7 kg olması
- Daha öncesinden açıklanamayan perinatal kayıp veya malforme çocuk doğurmuş olmak
- İlk prenatal vizitte glukozüri saptamak
- Polikistik over sendromu [33]
- Glukokortikoid kullanımı
- Esansiyel veya gebeliğe bağlı hipertansiyon
- Metabolik sendrom

Gebeliğin erken ve orta dönemleri süresince çok fazla kilo alımı glukoz toleransında bozulmaya neden olduğu ve gestasyonel diyabet prevalansını arttırdığı gösterilmiştir [30, 34-36].

Genç, beyaz ırk mensubu, normal BMI olan, daha öncesinde bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmayan ve birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmayan kadınlar düşük riskli olarak tanımlanmıştır [4].

Gebeliği sırasında birden çok sayıda risk faktörü saptanması durumunda gestasyonel diyabet görülme riski artmaktadır [37].

### **Gestasyonel diabetes mellitus taraması**

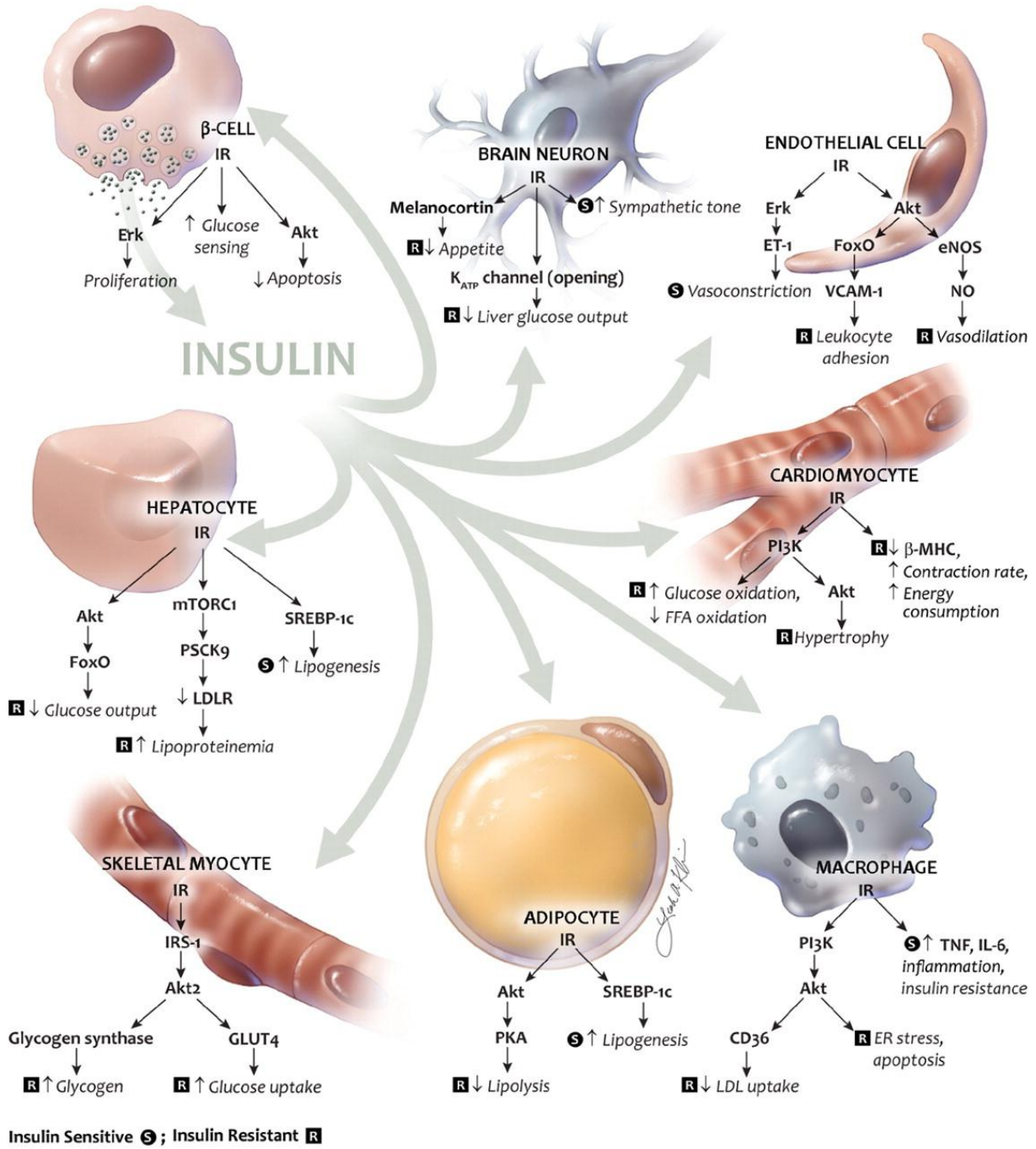
Gestasyonel diabetes mellitus hem anne hem de fetüs için riskleri arttırmaktadır. Hiperglisemi ve gebelik risklerinin değerlendirildiği HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) çalışmasında perinatal risklerin 24.-28. gebelik haftalarında gözlenen maternal hiperglisemi ile ilişkili arttığı gösterilmiştir [18]. Bu nedenle bir çok diyabet derneği ve kuruluşunun tanı kılavuzlarında daha önce bilinen diyabet öyküsü olmayan gebelerde taramanın 24. -28. haftalarında yapılması gerektiğini belirtilmektedir [13, 14]. Daha ilk muayenesinde yüksek diyabet riski olan bir gebe olduğu saptanır ise açlık, random kan şekeri veya HbA1c bakılarak prenatal dönemde tanı konmamış diyabet olup olmadığı değerlendirilmesi önerilmektedir.

2008-2009 yıllarından önce gestasyonel diabetes mellitus tanısında iki basamaklı tarama kullanılmakta iken daha sonrasında 75 gr OGTT le tek basamak tarama önerilmiştir [13, 14]. (Şekil 1) Yeni belirlenen bu kriterler nedeniyle gestasyonel diabetes mellitus prevalansı artmıştır. Ancak bu sayede maternal ve fetal morbidite de azalma sağlanacağı ön görülmektedir.

### **İnsülin Direnci: Tanımı ve klinik yansımaları**

İnsülin hepatosit, miyosit ve adiposit gibi hücrelerde çoğunlukla anabolik etkisi olan peptid yapıda hormondur. Bu hormon hücre büyümesi ve differansiyasyonunu stimüle etmektedir. Lipogenezi, glikojen ve protein sentezini uyarak substratların yağ, kas ve karaciğer dokusunda depolanmasını sağlar. Lipoliz, glikojenoliz ve protein yıkımını inhibe eder. Karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder. İnsülin tüm metabolizmanın merkezinde yer alır ve glukoz homeostazında büyük rol oynamaktadır [38]. (Şekil 1)

Şekil 1 İnsülin hormonunun etkileri



İnsülin direnci, kabaca, normal insülin konsantrasyonlarında subnormal biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanabilir. Bu tanımlama insülinin vücuttaki birçok dokudaki aktivitesini kapsamaktadır. Ancak klinik pratikte kastedilen subnormal glukoz yanıtına neden olan insülin konsantrasyonudur [39]. İnsülin direnci, insülin sensitif dokularda insüline bağımlı glukoz yıkımını azaltırken, hepatik glukoz çıkışının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca lipoliz üzerinde inhibe edici etkisinin de ortadan kalkması nedeniyle yağ dokusundan lipoliz ürünlerinin salınımında artış görülür. Sonuç olarak insülin direnci durumunda hiperglisemi ve

hiperlipidemi görülmektedir. İnsülin yokluğunda veya etkisizliğinde protein kaybı, ketoasidoz ve kaçınılmaz olarak ölüm gelişir [38].

İnsülin direnci; tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiovasküler hastalık gibi önemli kardiometabolik anormalliğin majör komponentidir [40]. Metabolik sendrom, ilk defa 1980 li yıllarda çok sayıda kardiometabolik anormalliğin (hiperglisemi, yükselmiş trigliserid, düşük HDL kolesterol ve hipertansiyon) biraraya toplandığı bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bütün bu anormallikleri merkezinde hep insülin direncinin olduğu gösterilmiştir [41]. İnsülin direnci her zaman patolojik değildir. Gebelik ve puberte döneminde fizyolojik olarak da geliştiği bilinmektedir [42].

### **Gebelikte metabolik adaptasyon**

Gebelik süresince metabolizma, özellikle gebeliğin geç dönemlerinde, plasental hormonlar tarafından kontrol edilir. Bu hormonlar hem glukoz hem de lipid metabolizması üzerine etki göstererek kesintisiz bir şekilde fetüs için yeterli yakıt ve besin olmasını sağlarlar [43, 44]. Annenin besine ulaşamama durumunda metabolik bir dalgalanma olmaması için gebelerde fizyolojik olarak yağ, protein ve su intrasellüler olarak depolanır. Bunun sonucu olarak kilo artışı gözlenir.

Bu değişimler özellikle gebeliğin geç dönemlerinde önem kazanır. Çünkü bu dönemde fetal büyüme çok hızlanmış olup besin ve yakıt ihtiyacı artmıştır. Gebelerde karbohidratların yağa dönüştürülerek depolanması yönünde bir metabolik değişim yaşanırken bu durum hem insülin resistansına neden olmakta hem de lipolitik hormonların plazmada artmasına neden olmaktadır [44]. Bu adaptasyonlar, gebelerde açlık ve tokluk arasında kan şekeri ve insülin düzeylerinde çok belirgin dalgalanmalara neden olmaktadır. Gebelerde açlık dönemlerinde glukoz fetüs için depolandığı için alternatif diğer yakıtlar kullanılmaktadır. Bunun sonucu açlıkta kan glukozu düşerken, plazma keton ve serbest yağ asit konsantrasyonu artmaktadır [43, 44].

### **Gebelikte glukoz metabolizması ve insülin direnci**

Özellikle gebeliğin son dönemlerinde glukoz metabolizması hızla büyümekte olan fetüse glukoz ve aminoasitleri yönlendirerek annenin enerji ihtiyacının alternatif kaynaklardan (serbest yağ asitleri, ketonlar ve gliserol) sağlanması şeklinde düzenlenir. Normal bir gebede pankreastaki insülin salgılayan beta hücrelerinde hiperplazi gelişerek insülin sekresyonunda artış olur. İnsülin sekresyonundaki bu artış ile ilk başta kısa bir süre insülin duyarlılığı görülse de daha sonrasında gebelik ilerledikçe insülin direnci gelişmektedir [44]. Gebeliğin son döneminde hiperinsülinemik-öglisemik glukoz klamp tekniği ile yapılan değerlendirmede insülin etkinliğinin normal gebe olmayan bir kadına göre %50-70 oranında azalmış olduğu

gösterilmiştir. Ayrıca hepatik glukoz çıkışında %16 -30 oranında artış olduğu bildirilmektedir [45, 46]. Başka bir çalışmada da obez gebelerde ek olarak belirgin periferik ve hepatik insülin direnci olduğu gösterilmiştir [47].

Laktogenik hormonlar prolaktin ve human plasental laktojen gebelik süresince pankreas beta hücre sayısında artma olmasını sağlamaktadır. [48] Gebelik süresince insülin sekrete eden pankreas beta hücrelerinde oluşan hiperplaziyi regüle eden faktörler çok iyi tanımlanmamıştır. Ancak yapılan bir hayvan çalışmasında laktojenik hormon sinyal yolu ile serotonin sentezinin etkilenmekte olduğu ve serotonin sinyalinin ise beta hücre kütleindeki artışı idare etmekte olduğu gösterilmiştir [49].

Gebelerde açlık ve tokluk insülin seviyelerinin her ikisi de gebe olmayan bireylere göre yüksek seyreder. Gebelerde açlık kan şeker konsantrasyonu gebe olmayanlara göre %10-20 daha düşüktür. Artmış doku glukojen depolanması, artmış periferik glukoz utilizasyonu ve fetusun glukozu kullanıyor olması gebelerde açlık kan şeker seviyelerinin daha düşük seyretmesine neden olmaktadır [50].

Maternal insülin direnci diyabetojenik özelliği olan hormonların (growth hormon, kortikotropin releasing hormon, human plasental laktojen ve progesteron) artmış plasental sekresyonu sonucu meydana gelir. Bu hormonlar direkt hiperglisemik etkilerinin yanında ek olarak postreseptör düzeyde de insülin defekti gelişmesine neden olmaktadır. Ancak postreseptör düzeyindeki bu etkiler tam olarak aydınlatılamamıştır [50, 51]. (Şekil 2)

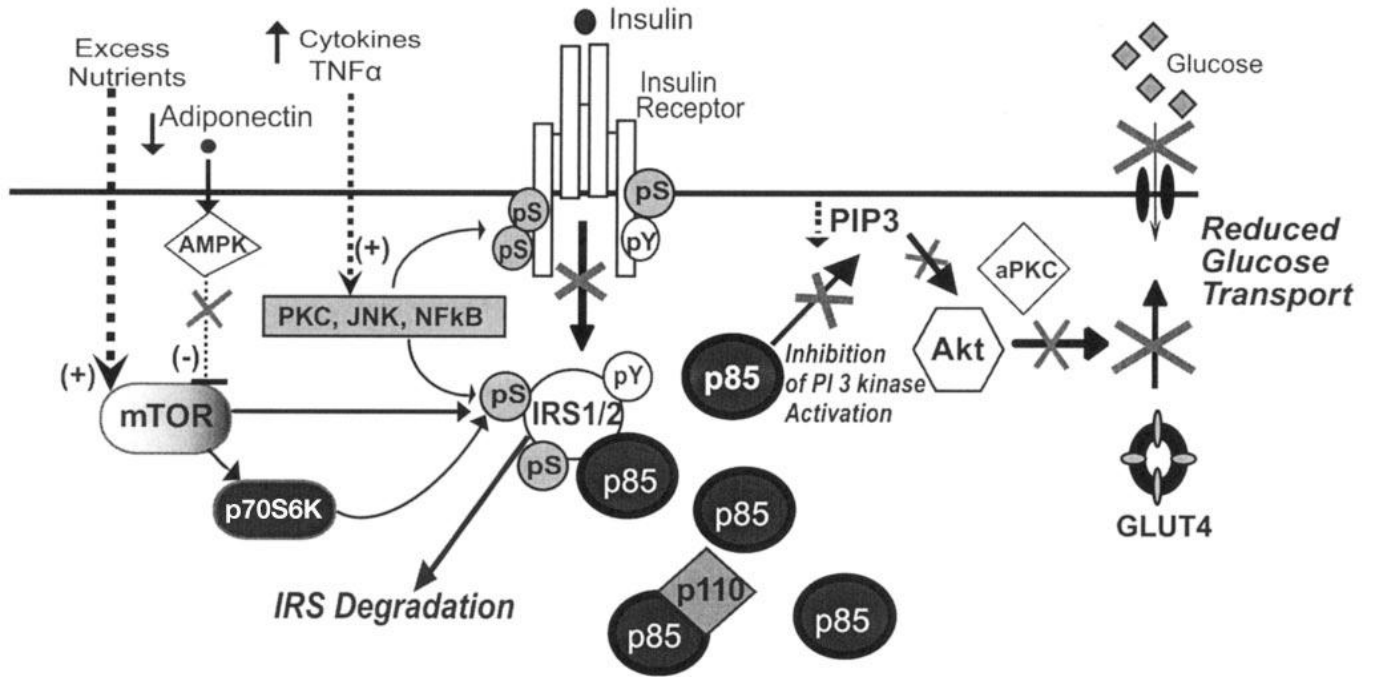
İnsülin reseptörü intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan growth faktör reseptör ailesindendir. İnsülin reseptörü iki alfa subünittin bir beta subünit ile bağlanmasından oluşur. Beta subünitin tirozin kinaz enzim aktivitesi vardır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile reseptörde yapısal bir değişim olur ve bu durum beta subünitindeki tirozin kinaz enzimini aktive eder. Hücrel substratların fosforilasyonu sağlanır. Bu substratlar içinde ilk defa tanımlanmış olanı insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) dir. IRS her dokuda (kas, karaciğer, pankreas..) farklı düzeylerde bulunur. Bu substratın görevleri halen araştırılmaktadır. İnsülin aynı zamanda lipid kinaz enzimini de aktive ederek fosfatidilinositol 3 (PI-3) kinaz üzerinden bir takım sinyaller yardımı ile glukoz transporter görevi olan GLUT 4 membran proteini içeren veziküllerin hücre yüzeyine gelmesini ve bu şekilde glukoz uptakeinin arttırmasını sağlar [50].

Gebelerde fizyolojik olarak gelişen insülin direncinin postreseptör düzeyde multifaktörial olduğu düşünülmektedir. En çok etkilenen yerin insülin reseptörünün beta subünitidir. IRS -1 seviyesinin direnç üzerinde önemli rolü olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca gebelerde farklı dokuların insülin reseptörlerinin farklı düzeyde etkilendiği rapor edilmiştir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde özellikle kas dokusunda insülin reseptör tirozin fosforilasyonunda ve IRS – 1 düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür [52, 53].

İnsülin direnci ve rölatif hipoglisemi nedeniyle gebe kadınlarda artmış lipoliz olmaktadır. Bu sayede:

- Yakıt olarak yağlar (serbest yağ asitleri, trigliseridler, keton cisimcikleri) kullanılmaktadır.
- Glukozun ve aminoasitlerin (özellikle alanin) plasentadan geçişinin kolay olması nedeniyle enerji sağlama amaçlı fetüsün kullanabilmesi için maternal kandaki düzeyleri korunmuş olur.
- Protein katabolizması en az düzeye indirilir.

Şekil 2 Gebelikte görülen insülin postreseptör sinyal değişimleri [53]



Plasenta üzerinden glukoz, aminoasid ve keton cisimleri fetüse ulaşabilir. Ancak büyük lipidler için plasenta geçirgenliği yoktur. Böylece plasenta maternal fetal yakıt metabolizmasını iki yolla etkiler: birinci yol plasental salgılanan hormonlar ile maternal karbohidrat ve lipid metabolizmasını değiştirerek, ikincisi transplasental glukoz, yağ ve protein geçişini düzenleyerek etkiler.

İnsülin direnci gebelerde gestasyonel diyabet gelişmesinde kilit bir role sahiptir. Gestasyonel diyabet, gebelikte gelişen insülin resistansını aşabilecek kadar insülin salgılayamayan pankreatik fonksiyon yetmezliği olan bireylerde ortaya çıkmaktadır. Gebelik bitiminde plasantanın ayrılması sonrası yarılanma ömrü kısa olan plasental hormonların düzeyinin azalması ile insülin direnci hızla düzelmektedir.

## İnsülin direncinin kantitatif olarak belirlenmesi

İnsülin direncinin tanımlanmasından sonra çeşitli yöntemler ile varlığı saptanmaya çalışılmıştır. İzole olarak insülin direnci ölçülememektedir. Çünkü bazal insülin direnci (sabah açlığında) ile stimüle insülin direnci birbirinin eş değeri değildir. İnsülin yanıtı reseptör düzeyinde çok hızlı olmaktadır ancak zamanla reseptörlerde gelişen downregülasyon nedeniyle yanıt değişmektedir. Ayrıca eş zamanlı olarak glukoz konsantrasyonu da glukoz klirens hızını değiştirdiği için insülin direncini belirlemede zorluk oluşturmaktadır. Egzersiz sonrası kas dokusunda glukojen depolarının boşalması nedeniyle dolaşımdan glukoz klirensinde artış olmaktadır. Stress durumunda ise katekolamin deşarjı nedeniyle dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde artış olmakta ve hepatik glukoz çıkışını arttırmasına neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda insülin direncini doğru bir şekilde değerlendirmek mümkün olamamaktadır [42].

İnsülin direncinin belirlenmesinde “altın standart” öglisemik klamp yöntemidir. Ancak zaman alması, pahalı olması nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Sadece küçük gruplar üzerinde yapılan fizyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. Hiperglisemik klamp yöntemi ise hem insülin direncini hem de beta hücre rezervini gösterebilmektedir. Bu yöntemde pahalı ve zaman alıcı olması yanında, suprafizyolojik düzeylerde glukoz infüzyonu yapılması nedeniyle gelişen renal glukozürinin etkisi ölçülememektedir [42]. İntravenöz glukoz tolerans testi, insülin tolerans testi / insülin supresyon testleri de klinik pratikte bir çok teknik zorluk nedeniyle kullanılmamaktadır.

Homeostasis assessment model (HOMA) insülin direncini ve beta hücre fonksiyonlarını açlık kan şekeri değeri, insülin ve c peptid konsantrasyonları ile belirleyen matematiksel bir modeldir [54]. İnsülin direnci için cutoff değeri HOMA IR> 2,7 olarak belirlenmiştir [54, 55]. HOMA B değeri yüzde olarak beta hücre rezervini göstermekte olup bir cut off değeri verilmemiştir [54].

- $HOMA-IR = \text{serum açlık insülin } (\mu U/ml) \times \text{serum açlık glukoz } (mg/dL) / 405$
- $HOMA-\beta = \text{serum açlık insülini } (\mu U/ml) \times 20 / ((\text{Serum açlık glukozu } (mg/dl)/18)-3,5)$

Quantitative insülin sensitivity check indeks (QUICKI) açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri ile hesaplanır. İnsülin direnci için cut off değeri <0,33 olarak belirlenmiştir [56].

- $QUICKI-IS: 1 / [ (\log (\text{açlık insulin}) (\mu U/mL) + \log (\text{açlık glukoz}) (mg/dL)) ]$

Trigliserid /HDL kolesterol oranı da insülin direncini göstermekte kullanılmıştır. Cut off değeri olarak bu oranın > 3 hesaplanması insülin direnci olarak kabul edilmiştir [57].

## Gebelikte lipid metabolizması

Son dönemlere kadar yağ dokusu sadece kalori saklama alanları olarak görülmekteydi. Günümüzde beyaz yağ dokusunun çok aktif bir endokrin organ olduğu ve çok sayıda endokrin ve parakrin etkinliği olan ve adipokin olarak adlandırılan faktörler salgıladıkları bilinmektedir [58].

Gebelik süresince serum total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında belirgin yükselme olduğu çok sayıda yapılan çalışmada gösterilmiştir [59-61]. Ancak bu çalışmalarda değişken aralıkta lipid parametreleri bildirilmiştir. (Tablo 3 )

Tablo 3 Gebelerde plazma total trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin normal üst limitleri [62]

| Gebelik haftası | Trigliserid | T.kolesterol | LDL-C | HDL-C |
|-----------------|-------------|--------------|-------|-------|
| 0.              | 115         | 225          | 140   | 40    |
| 10.             | 140         | 230          | 143   | 50    |
| 20.             | 210         | 275          | 165   | 62    |
| 27.             | 265         | 290          | 180   | 61    |
| 30.             | 300         | 295          | 186   | 58    |
| 33.             | 315         | 300          | 192   | 52    |
| 36.             | 340         | 300          | 200   | 46    |
| 39.             | 370         | 300          | 204   | 45    |

Trigliserid düzeylerinin yükselmesi iki faktöre bağlı olmaktadır. Birincisi artmış hepatik lipaz aktivitesi sonucu artan hepatik trigliserid sentezi, ikincisi lipoprotein lipaz aktivitesinin azalması sonucu yağ doku tarafından trigliserid klirensinin azalmasıdır [63].

Kolesterol plasenta tarafından steroid sentezi için, yağ asitleri ise plasental oksidasyon ve membran yapımı için kullanılmaktadır. Total kolesteroldeki artış çeşitli lipoprotein fraksiyonlarında değişime neden olmaktadır. Apolipoproteinlerden A-I, A-II ve B seviyeleri gebelik süresince yükselir bu nedenle ilk 12 haftada HDL kolesterol konsantrasyonlarında yükselme görülür ama daha sonraki trimesterlerde HDL değeri düşer. Total ve LDL kolesterol konsantrasyonları başlangıçta düşer ama daha sonraki 2. ve 3. trimesterlerde yükselir. VLDL ve triağılgliceroller gebeliğin ilk 8 haftasında azalır ama daha sonra doğuma kadar yükselme eğilimi gösterirler. Gebeliğin ikinci yarısında yağ dokusunda ve karaciğerde lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma olması nedeniyle VLDL ve trigliserid klirensi azalır. Hepatik lipoprotein lipaz aktivitesi, açlıkta yükselirken; yemek sonrası tokluk durumunda düşmektedir. Bu şekilde fetüs için gerekli yağ asitlerinin ve keton ürünlerinin dolaşımında kalması sağlanmaktadır [44].

Gebe kadınlarda kısa dönem açlıkla bile henüz hipoglisemi gelişmemişken hızla yağ oksidasyonu devreye gitmektedir. Glukozun ve alaninin azaldığı durumunda gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlardan çok daha önce dolaşımda keton cisimciklerinin yükseldiği ve lipolizin hızlandığı gösterilmiştir [64, 65]. Lipolizin ve ketogenesizin hızlanması gebelerde

gerekli enerji için depo yağların kullanılmasını sağlarken, protein katabolizmasını minimize eder.

Gebelik süresince gestasyonel diyabeti olan gebelerde insülin resistansı durumunda görülene benzer bir dislipidemi örneği görülmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde daha yüksek trigliserid konsantrasyonu varken LDL düzeylerinin normal gebelere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir [66]. Aynı çalışmada total kolesterol, HDL kolesterol ve apolipoprotein seviyelerinde belirgin bir fark izlenmemiştir.

Gebelikteki fizyolojik değişikliklerin yanında gebelikte gelişen lipid profilindeki anormallikler gebelik süresince ve sonrasında artmış kardiovasküler risk ile ilişkili bulunmuş ve bu durum “gestasyonel lipemi” olarak adlandırılmıştır [67]. Gestasyonel diyabet gibi gestasyonel lipeminin de gebelik ile birlikte düzeldiği görülmüştür. Prelipemi olarak da adlandırılan gebelikteki lipid profili bozukluğu olan hastalarda ilerleyen yaş ile beraber dislipidemi görülebileceği ve prematüre kardiovasküler hastalık gelişimini riskinin arttığı düşünülmektedir [67]. Ancak gerçekten bir risk artışı olup olmadığının belirlenebilmesi için uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

## Adipoz doku

Adipoz doku vücutta erişkin büyüklüğüne eriştikten sonra da belirgin bir şekilde kütlesini arttırabilen tek dokudur. Yağ kitlesinin normal miktarları erkekler için vücut ağırlığının % 9-18’i kadınlar için ise vücut ağırlığının %14-28 dir. Obezite durumunda bu oranlar erkekler için %22, kadınlar için %32 ‘e ulaşır [68]. İki çeşit yağ dokusu tanımlanmıştır.

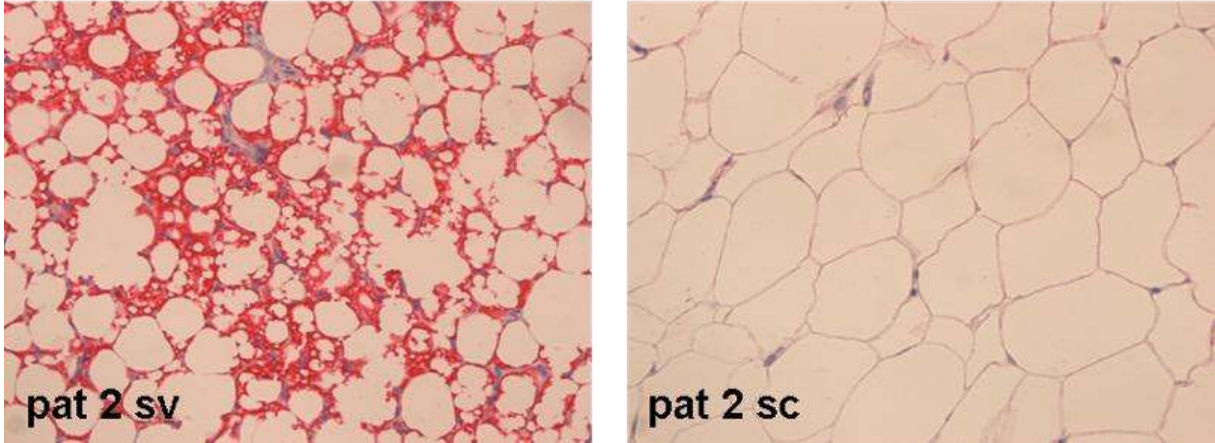
- Beyaz yağ dokusu
- Kahverengi yağ dokusu

Beyaz yağ dokusu adiposit depositler ve destek dokusundan oluşur. Üç ana anatomik bölgede (subkutan, dermal ve intraperitoneal) bulunur. Her bölgedeki adipoz dokunun metabolik faaliyet hızları farklıdır. Adiposit içinde trigliserid birimi ile hücre çapı artarak büyür. Pozitif enerji balansının devam etmesi durumunda kompleks hormonal uyarılar ile adipoz hücre sayısında artış meydana gelir. Beyaz yağ hücresi sadece enerji depolama alanları değildir. Çok sayıda hormon aktivitesi olan adipokin salgılar [68].

Kahverengi yağ dokusu termoregülasyonu sağlayan metabolik olarak beyaz yağ dokusuna göre daha aktif, mitokondri sayısı daha fazla, kan dolaşımı 6 kat daha fazla olan yağ dokusudur. Genelde ana vasküler yapıların bulunduğu boyun, paravertebral, suprarenal gibi alanlarda ve supraklavikuler alanda bulunur. Metabolizma için çok fazla oksijene ihtiyaç duyduğu için kahverengi yağ dokusunun vaskülarizasyonu beyaz yağ dokusuna göre oldukça fazladır. Thermogenezden sorumlu uncoupling protein 1 (UCP-1) kahverengi yağ dokusunda

bol miktarda bulunur. UCP-1 proteini mitokondrinin iç membranı üzerine yerleşmiştir. Aktive olması durumunda lipoliz oluşur. Açığa çıkan enerji ısı üretiminde kullanılır [68].

Şekil 3 Beyaz ve kahverengi yağ dokusunun histolojik görüntüsü (UCP1 boyası kırmızı renkte görülmektedir)



SV: Supraklaviküler kahverengi yağ dokusu, SC: Subkutan beyaz yağ dokusu

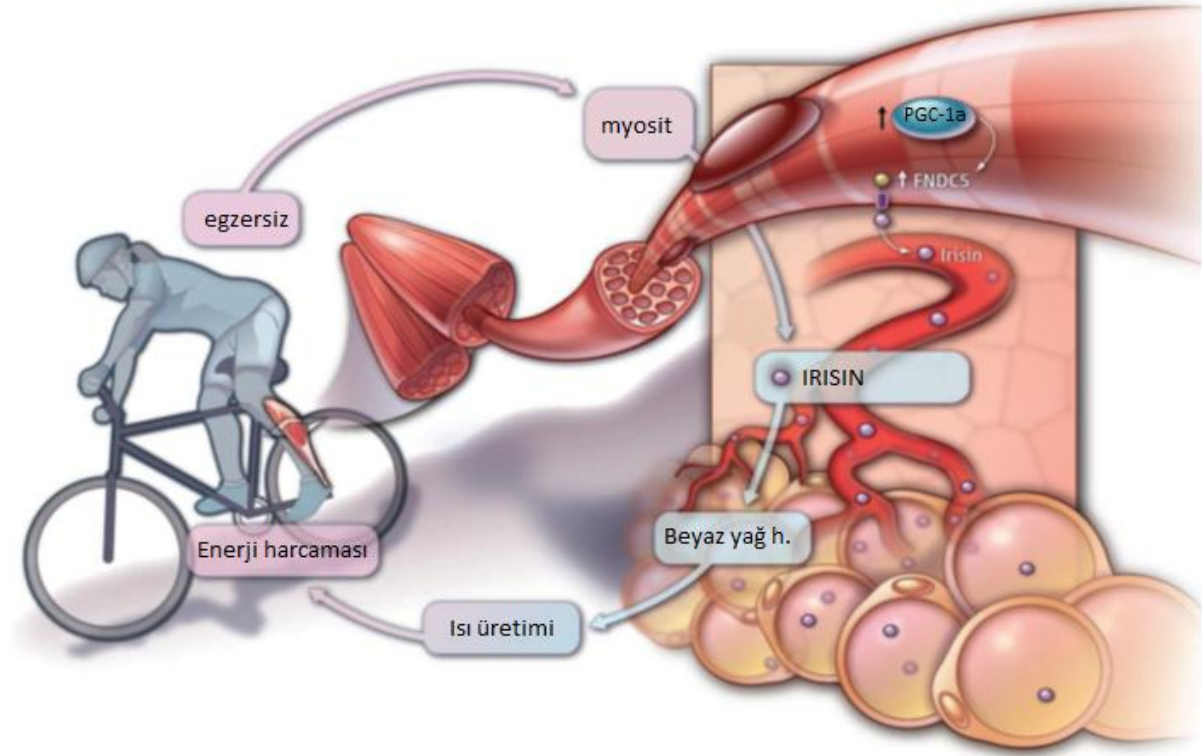
### Miyokinler ve Adipokinler

Metabolizmanın hormonal regülasyonu ile ilgili görüşler son yirmi yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Özellikle adipoz doku üzerinde yapılan araştırmalar sonucu ilk olarak adipoz dokudan salınan adipsin (complement factor D), sonrasında beyin ile adipoz doku arasında iletişimi sağlayan leptin tanımlanmıştır [69, 70]. Adiponektin, resistin, visfatin... gibi çok sayıda adipokin listeye eklenmiştir [71]. Bu moleküller araştırılırken metabolik olarak aktif durumdaki kas dokusu üzerine olan etkileri de incelenmiş ve egzersiz ile bu adipokinlerde değişimler olduğu görülmüştür. Bu nedenle kas dokusunun da metabolizmayı regüle eden endokrin etkisi olan moleküller salgılayabileceği düşünülmüştür. Ayrıca adipoz dokudan salınan çoğu molekülün (adiponektin hariç) [72] proinflamatuvar etkinliği olduğu, potansiyel olarak obeziteye bağlı metabolik ve kardiovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırladıkları gösterilmiştir. Bu durumda adipoz doku karşısında koruyucu özelliği olan ve proinflamatuvar etkinliğine karşı dengeleyici özelliği olan bir doku veya dokuların varlığı araştırılmaya başlanmıştır.

Kısa periyotlar halinde de olsa fiziksel inaktivite durumunda insülin sensitivitesinde azalma, postprandial kan şekeri yükselme, kas kitlesinde azalma ve visseral yağ dokusunda artış olduğu bilinmektedir [73, 74]. Bunu bir sonucu olarak fiziksel inaktivite durumunda kronik hastalık progresyonunda ve prematur ölümlerde artış görülmektedir. [75] Fiziksel inaktivite ile tip 2 diyabet, kardiovasküler hastalık, kolon kanseri, postmenapozal meme kanseri ve osteoporoz risklerinde artış olmaktadır [76-80]. Sonuçta kas dokusundan egzersiz yapılması

ile adipoz dokunun proinflamatuar etkinliğine karşı bir takım koruyucu etkinliği olan proteinlerin salgılandığı görüşü oluşmuştur. (Şekil 4)

Şekil 4 Miyosit – Adiposit bağlantısı



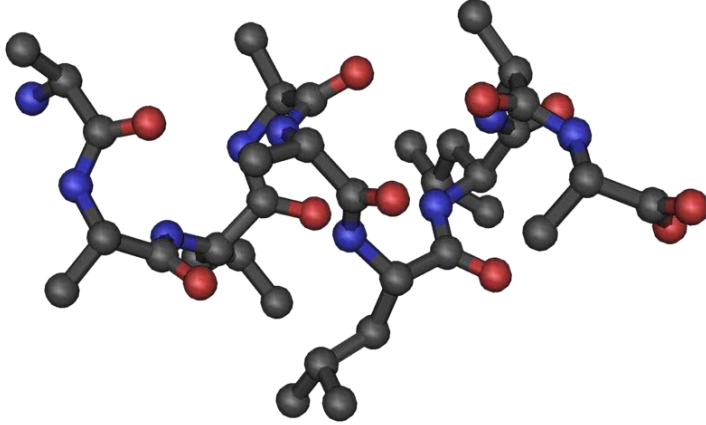
Kas hücrelerinin bazı hormonal faktörleri üretip salgılayabileceği fikri yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesinden önceki yıllara dayanır. Yarım asır önce araştırmacılar, kontraksiyonlar nedeniyle oluşan artmış glikoz ihtiyacına yanıt olarak kas hücrelerinden salınan hormonal bir faktör tanımlamışlardır [81]. İlk başta bilgilerin yetersiz olduğu dönemde bu faktör “egzersiz faktörü” veya “çalışma faktörü” olarak adlandırılmıştır. Daha sonrasında yapılan çalışmalar sonucu bu faktörün tek olmadığı kas hücrelerinden çok sayıda hormonal etkisi olan faktörün salındığı gösterilmiştir. [82] Bu şekilde kontrakte olan iskelet kasının yağ dokusu, karaciğer, kardiovasküler sistem ve beyin gibi diğer organlar ile iletişime geçebildiği düşünülmüştür.

İskelet kası, normal kilolu kişilerin vücut ağırlığının % 40 oluşturan en büyük organıdır. Son dekatta iskelet kasının yüksek sekrete edilebilir kapasitesinin olduğu tanımlanmıştır [83]. 2003 yılında endokrin etkisi olan bu sitokin ve peptidlerin “miyokin” olarak sınıflandırılması önerilmiştir [82]. Tanımlanan bu myokinler arasında myostatin, IL6, IL7, BDNF, IL8, IL15, LIF, IGF 1, FGF 2, FSTL 1 ve irisin... sayılabilir [11].

## İrisin

Memelilerde egzersizin çeşitli organ sistemleri üzerine faydalı etkileri olduğu bilinmekteydi [84]. Ancak son yıllara kadar bu faydalı etkilerin oluş mekanizması ile ilgili bilgilerde eksiklikler mevcuttu.

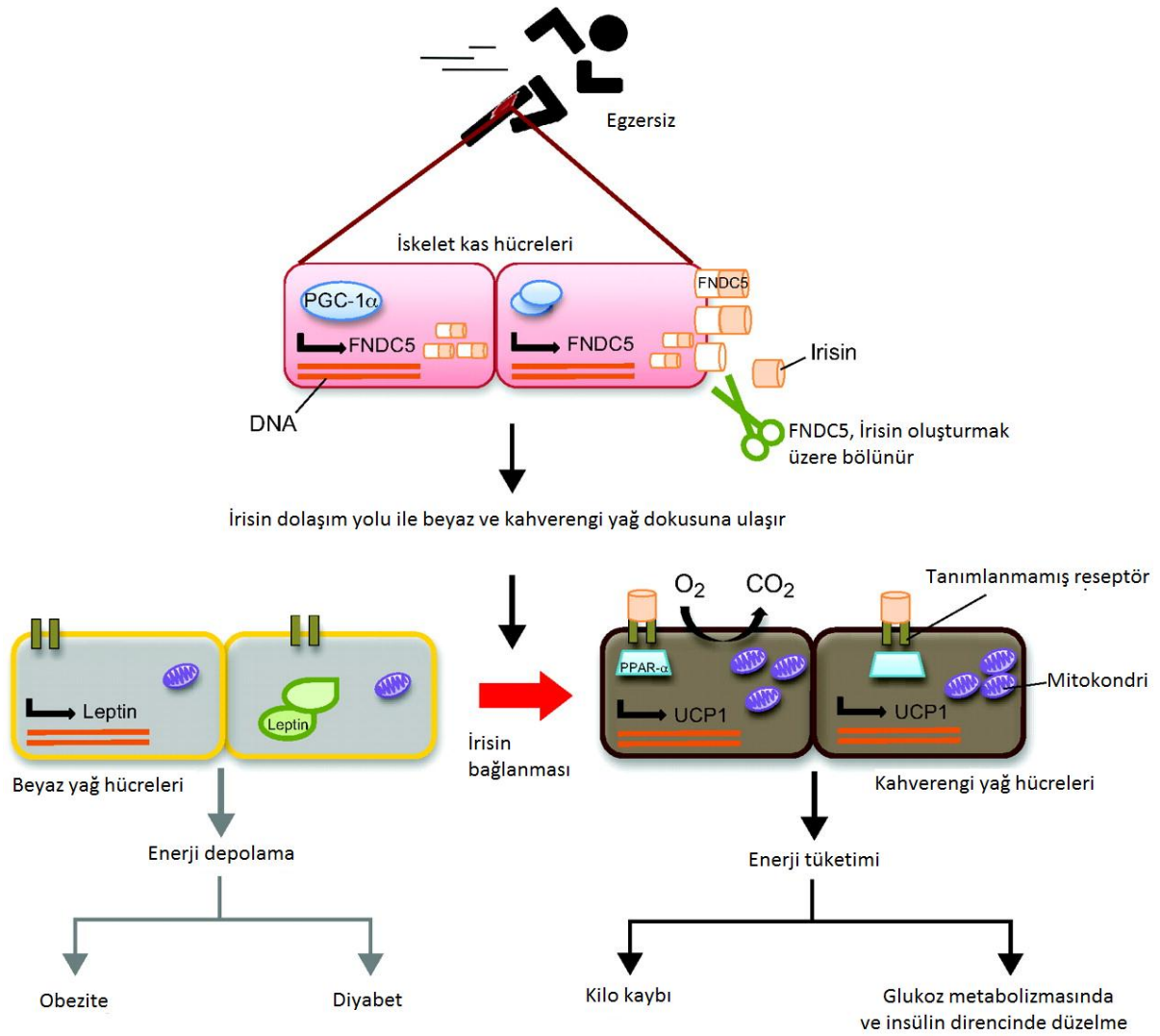
Şekil 5 İrisin proteinin yapısı



Egzersizin, bir transkripsiyon co-faktörü olan PPAR gama co-aktivatör 1 alfa (PGC1 alfa) aracılığı ile enerji metabolizmasını ve ilgili çok sayıdaki biyolojik süreci düzenlediği belirlenmiştir [85]. Egzersiz sonucu kas hücresinde PGC1 alfa ekspresyonun artması durumunda Fndc5 geninin aktive olduğu ve oluşan FNDC5 (fibronectin type III domain containing 5) proteininin kas hücresinden bir hormon olarak kana salındığı gösterilmiştir. Beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesine yol açan ve enerji metabolizmasında etkili olan bu protein “irisin” olarak adlandırılmıştır [12]. (Şekil 5) İrisin protein yapısında bir molekül olup 112 aminoasitten oluşmaktadır.

Başta kahverengi yağ dokusunda olmak üzere çok sayıdaki hücre grubunda mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizmayı düzenleyen uncoupling protein 1 (UCP1), PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfa uyarısı ile salınmaktadır. Kas dokusu ile yağ dokusu arasında iletişim PGC1 uyarısı ile kana salınan FNDC5 (irisin) sayesinde olmakta ve özellikle yağ dokudaki UCP1 düzeylerinin artması ile mitokondrial biyogenez ve oksidatif metabolizma düzenlenmektedir. (Şekil 7) UCP1 artışı beyaz yağ hücrelerinin kahverengi yağ hücresi gibi davranmasına neden olmaktadır [86]. Kahverengi yağ dokusu termogenez için enerji sağlayan dokudur. Bu nedenle kahverengi yağ dokusunda mitokondrial yağ asit beta oksidasyon enzim seviyeleri çok yüksektir [87]. Vücutta kahverengi yağ doku miktarının artışı kilo kontrolünü ve enerji dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Ayrıca beyaz yağ hücrelerinin proinflamatuar özellikteki adipokin salınımının da azalmasını ve bu yol ile obeziteye bağlı gelişen kronik inflamasyonun baskılanmasını sağlamaktadır.

Şekil 6 Egzersiz ile indüklenen PGC-1 ve irisinin yağ dokusu üzerine olan etkileri



Diyabet ve kardiovasküler hastalıkların patofizyolojisinde oldukça önemli rol oynayan insülin direnci ve kronik inflamasyonun kontrol altına alınabilmesinde PPAR gama co-aktivatörü olan PGC1 alfanın oldukça kritik bir önemi vardır. İrisin, PGC1 alfa aktivasyonu ile kas dokusundan salınan ve kas ile yağ doku arasında mesajcı rolü olan bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada yeni tanı almış diyabetik hastalarda irisin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir [88]. Gelecekte obezite ve obeziteye bağlı metabolik hastalıklarda irisin terapötik etkinlikte kullanılabileceği öngörülmektedir.

---

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

**Araştırmanın tipi:** Prospektif, olgu kontrollü, kesitsel bir çalışmadır.

**Araştırmanın yeri:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim D.

**Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi:** Ekim 2012- Şubat 2013

### Örneklem büyüklüğü:

Ekim 2012- Şubat 2013 tarihleri arasında gebelikleri nedeniyle Dokuz Eylül Üniversitesi Endokrinoloji B.D. tarafından poliklinikte tetkik ve takip edilen hastalar arasından araştırmaya katılmayı kabul eden 30'u GDM'li 31'i sağlıklı olmak 61 gönüllü gebe ve 41 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edilmiştir.

### Hastaların özellikleri:

- Gestasyonel diyabet tanısı olan hastalar,
- Benzer yaş ve gebelik haftası aralığındaki sağlıklı gebeler
- Benzer yaş aralığındaki sağlıklı kadınlar

### Çalışmaya alınma kriterleri:

- Hasta grubu
  - 24-28. gebelik haftasında,
  - Araştırmaya katılmaya gönüllü
  - Gestasyonel diyabet tanısı olan, (ADA 2012 önerileri doğrultusunda, 75 gr OGTT sonucu tanı konulmuş)
  - 18 yaşından büyük hastalar
- Sağlıklı gebeler
  - 24-28 gebelik haftasında,
  - Araştırmaya katılmaya gönüllü olan
  - Yapılan 75 gr OGTT sonucu normal sınırlarda olan
  - 18 yaşından büyük hastalar
- Sağlıklı kadınlar
  - Gebe olmayan
  - Araştırmaya katılmaya gönüllü olan
  - 18 yaşından büyük hastalar

### Çalışmaya alınmama kriterleri:

- 18 yaşından küçükler
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlar
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Daha öncesinden tip 1 veya tip 2 diyabet tanısı olanlar

### Veri toplama

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin (gestasyonel diyabetli gebeler, sağlıklı gebeler ve kontrol grubundaki bireyler) aşağıda belirtilen verileri hastanın dosyası, hastane bilgi sistemi ve tetkikleri sonucunda edinilecek bilgiler incelenerek toplanmıştır.

- Hastaların klinik değerlendirilmesi:
  - Hastaların demografik özellikleri (yaş, eğitim düzeyi, yerleşim yeri)
  - Hastaların ayrıntılı hastalık hikayesi: Daha önceki doğumlarında gestasyonel diyabet varlığı, Gestasyonel diyabet tanı haftası
  - Özgeçmişi (Kullandığı ilaçlar, Parite sayısı, Abortus sayısı, Makrozomik bebek varlığı, Hipertansiyon, Dislipidemi)
  - Ailede diyabet öyküsü
  - Alışkanlıklar: Sigara ve alkol kullanımı
  - Egzersiz durumu
  - Hastanın fizik incelemesi, kan basıncı ölçümü, gebelik öncesi ve güncel BMI, kol subkutan yağ dokusu kalınlığı
- Laboratuvar değerlendirmesi:
  - Rutin olarak bakılan hastane veri sisteminde kayıtlı olan böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (GGT, ALT), lipid profili (LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, total kolesterol), tiroid fonksiyon (TSH, fT4, fT3) testlerinin verileri kullanılmıştır.
  - Alınan kan örneklerinden Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında hizmet satın alımı şeklinde CRP, 25 OH D vitamin, HbA1c, açlık insülin ve c-peptid düzeyleri belirlenmiştir.
    - C reaktif protein (hsCRP) düzeyi, Abbott C 16000 analizör ile İmmünotürbidimetri yöntemi ile ölçüldü.  
Referans aralığı: 0,1-8,2 mg/dL
    - İnsülin düzeyi, Abbott İ 4000 cihazında Kemiluminesans İmmun Assay yöntemi ile ölçüldü.  
Referans aralığı: 0-17,2 µU/mL
    - C peptid düzeyi, Cobas 6000 cihazında C-Peptide ROCHE kiti ile Kemiluminesans İmmun Assay yöntemi ile ölçüldü  
Ref.Aralığı: 1.1-4.4 ng/mL

- 25 OH D vitamin düzeyi, Cobas 6000 cihazında Vitamin D total ROCHE kiti ile Kemiluminesans İmmun Assay yöntemi ile ölçüldü.  
Ref.Aralığı: <20 ng/mL
- HbA1c Otomatik glikohemoglobin analizörü (ADAMS A1c HA- 8160) ARKRAY cihazında ölçüldü.  
Ref.Aralığı: %4-6
- Alınan kan örneklerinin bir kısmı İRİSİN analizi için -80 C derin dondurucuda saklandı. (Saklama işlemi öncesi kan örneklerine Aprotinin ilave edildi.)
- Hasta alımı tamamlandıktan sonra İRİSİN ELISA kiti (Phonenix Pharmaceuticals, INC Burlingame CA) kullanılarak ELISA yöntemi ile analiz yapıldı. Sensitivite % CV % 9,0 ng/ml ve ölçüm aralığı: 0,66-1024 ng/mL idi.
- Bireylerin insülin duyarlılığı QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)'e, insülin direnci HOMA-IR (Homeostasis model assessment) ve pankreas beta hücre insülin sekresyon rezervi HOMA-β (Homeostasis model assessment-beta) aşağıda belirtilen formüller kullanılarak hesaplandı.
  - QUICKI-IS:  $1 / [(\log (\text{açlık insülin}) (\mu\text{U/mL}) + \log (\text{açlık glukoz}) (\text{mg/dL}))]$
  - HOMA-IR =  $\text{açlık insülin} (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık glukoz} (\text{mg/dL}) / 405$
  - HOMA-β =  $[\text{açlık insülini} (\mu\text{U/ml}) \times 20] / [\text{açlık glukozu}(\text{mmol/l}) - 3,5]$
- İnsülin direnci için cutoff değeri HOMA IR> 2,7 olarak belirlenmiştir [54, 55].
- HOMA B değeri yüzde olarak beta hücre rezervini göstermekte olup bir cutoff değer verilmemiştir [54].
- Quantitative insülin sensitivity check indeks (QUICKI) için cutoff değer <0,33 olarak belirlenmiştir [56].
- Trigliserid/HDL kolesterol oranı ve C-peptid (total insülin sekresyonunun göstergesi), C-peptid/açlık glukoz oranı belirlenerek bireyin insülin direnci hakkında bilgi edinildi.
- Trigliserid/HDL kolesterol oranında cutoff değer olarak bu oranın > 3 hesaplanması insülin direnci olarak kabul edildi [57].

### İstatistiksel analiz:

Verilerin analizi SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) olarak, nominal değişkenler için gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında iki grup karşılaştırılırken bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Independent Samples T test ile değerlendirildi. Üç grup sürekli ölçümlü değişkenler açısından karşılaştırılırken tek yönlü varyans analizi (One-Way Anova) kullanıldı. One Way Anova testi istatistiği sonucunun anlamlı bulunması halinde Bonferroni düzeltmesi ile Post Hoc Test yapılarak anlamlı farka neden olan grup/gruplar saptandı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare testi ile değerlendirildi. İrisin ile sürekli ölçümlü değişkenler arasındaki korelasyon Pearson'un "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi (p) saptanarak değerlendirildi. Sonuçların değerlendirilmesi:

%95 Güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak  $p < 0.05$  değeri anlamlılık değeri olarak alınmıştır.

### **Araştırmanın etik yönü**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı. (Karar No:2012/34-11, Protokol No: 757-GOA, Tarih: 18.10.2012)

Tüm katılımcılardan yazılı onam formu alındı.

Araştırma üniversitemiz Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

(Proje No: 2013.KB. SAG.02).

## SONUÇLAR

Çalışmaya 30 gestasyonel diyabetli gebe, 31 sağlıklı gebe ve 41 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 102 kişi alındı. Her üç grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $F=0,06$ ,  $p=0,93$ ). Olguların genel özellikleri Tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. Gebe ve kontrol gruplarının genel özellikleri

| Değişkenler                        | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama $\pm$ Standart sapma | Min.  | Maks. | F     | P     |
|------------------------------------|---------------|----------|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Yaş                                | GDM           | 30       | 31,87 $\pm$ 4,67              | 24    | 44    | 0,06  | 0,93  |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 31,58 $\pm$ 4,05              | 25    | 39    |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 31,95 $\pm$ 4,58              | 25    | 40    |       |       |
| Gebelik öncesi kilo                | GDM           | 30       | 70,30 $\pm$ 16,14             | 52    | 114   | 3,76  | 0,02  |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 66,00 $\pm$ 12,03             | 45    | 94    |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 61,99 $\pm$ 9,89              | 45    | 92    |       |       |
| Gebelik öncesi BMI                 | GDM           | 30       | 27,92 $\pm$ 6,52              | 19,71 | 50,22 | 8,67  | <0,01 |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 25,04 $\pm$ 4,59              | 18,49 | 34,93 |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 23,03 $\pm$ 3,53              | 17,15 | 33,71 |       |       |
| Sağ kol triceps önü cilt kalınlığı | GDM           | 30       | 2,32 $\pm$ 0,70               | 0,70  | 3,7   | 2,64  | 0,07  |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 2,42 $\pm$ 0,76               | 1,20  | 3,8   |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 2,05 $\pm$ 0,69               | 0,90  | 3,6   |       |       |
| Sistolik kan basıncı               | GDM           | 30       | 115,67 $\pm$ 14,24            | 90    | 160   | 1,90  | 0,15  |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 112,74 $\pm$ 10,47            | 90    | 130   |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 110,24 $\pm$ 10,12            | 90    | 130   |       |       |
| Diyastolik kan basıncı             | GDM           | 30       | 68,83 $\pm$ 8,87              | 60    | 90    | 1,54  | 0,21  |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 65,48 $\pm$ 6,23              | 50    | 80    |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 66,59 $\pm$ 7,53              | 60    | 85    |       |       |
| Nabız                              | GDM           | 30       | 97,17 $\pm$ 13,19             | 72    | 120   | 24,62 | <0,01 |
|                                    | Sağlıklı gebe | 31       | 92,71 $\pm$ 10,06             | 72    | 110   |       |       |
|                                    | Kontrol       | 41       | 81,02 $\pm$ 7,1               | 68    | 96    |       |       |

GDM ve sağlıklı gebelerin gebelik öncesi kiloları ve BMI'leri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerin kiloları ve BMI'leri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile  $p=0,02$  ve  $p<0,01$ ). Post hoc test analizi sonucu bu farkın GDM grubunun kilosunun ve BMI' nin kontrol grubuna göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Üç grup dakika nabız sayıları açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0,01$ ). Aradaki bu farkın her iki gruptaki gebelerin dakika nabız sayısının kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Ancak sağlıklı gebeler ile GDM olan gebeler grupları arasında dakika nabız sayısı yönünden anlamlı fark görülmedi.

Her üç gruptaki bireylerin sistolik ve diastolik kan basınçları benzer saptandı (Tablo 4).

Sağ kol triceps üzerindeki cilt kalınlığı açısından üç grup arasında fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 5 Gebelerin güncel kiloları, BMI, aldıkları kilo ve gebelik haftaları

| Değişkenler           | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | Min.  | Maks. | F    | P     |
|-----------------------|---------------|----------|---------------------------|-------|-------|------|-------|
| Gebelik haftası       | GDM           | 30       | 26,73 ±1,08               | 24    | 28    | 1,95 | 0,40  |
|                       | Sağlıklı gebe | 31       | 26,48 ±1,23               | 24    | 28    |      |       |
| Güncel kilo           | GDM           | 30       | 78,10 ±14,58              | 58    | 119   | 0,91 | 0,33  |
|                       | Sağlıklı gebe | 31       | 74,81 ±11,54              | 54    | 97    |      |       |
| Gebelikte aldığı kilo | GDM           | 30       | 7,80 ±3,72                | -2,00 | 15,0  | 0,06 | 0,29  |
|                       | Sağlıklı gebe | 31       | 8,80 ±3,65                | 2,00  | 16,0  |      |       |
| Güncel BMI            | GDM           | 30       | 30,98 ±5,65               | 22,66 | 49,31 | 1,05 | 0,053 |
|                       | Sağlıklı gebe | 31       | 28,39 ±4,53               | 21,05 | 39,86 |      |       |

GDM ve sağlıklı gebelerin gebelik haftası, gebelik süresince alınan kiloları, güncel kiloları ve güncel BMI'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 6. Gebelerin OGTT sonuçları

| Değişkenler | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | Min. | Maks. |
|-------------|---------------|----------|---------------------------|------|-------|
| OGTT 0.saat | GDM           | 30       | 83,50 ± 15,33             | 59   | 119   |
|             | Sağlıklı gebe | 31       | 71,81 ± 7,39              | 58   | 89    |
| OGTT 1.saat | GDM           | 30       | 200,13 ± 25,96            | 155  | 258   |
|             | Sağlıklı gebe | 31       | 140,19 ± 24,38            | 98   | 176   |
| OGTT 2.saat | GDM           | 30       | 161,17 ± 25,55            | 123  | 216   |
|             | Sağlıklı gebe | 31       | 107,52 ± 18,42            | 64   | 143   |

Tablo 7. Grupların laboratuvar değerleri

| Değişkenler         | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama $\pm$ Standart sapma | Min. | Maks. | F     | P     |
|---------------------|---------------|----------|-------------------------------|------|-------|-------|-------|
| <b>Açlık glukoz</b> | GDM           | 30       | 83,50 $\pm$ 15,33             | 59   | 119   | 14,34 | <0,01 |
|                     | Sağlıklı gebe | 31       | 71,81 $\pm$ 7,39              | 58   | 89    |       |       |
|                     | Kontrol       | 41       | 83,61 $\pm$ 6,78              | 70   | 98    |       |       |
| <b>HbA1c</b>        | GDM           | 30       | 5,44 $\pm$ 0,44               | 4,90 | 6,4   | 11,57 | <0,01 |
|                     | Sağlıklı gebe | 31       | 5,04 $\pm$ 0,23               | 4,40 | 5,6   |       |       |
|                     | Kontrol       | 41       | 5,27 $\pm$ 0,26               | 4,50 | 5,8   |       |       |
| <b>Kreatinin</b>    | GDM           | 30       | 0,52 $\pm$ 0,03               | 0,46 | 0,61  | 90,32 | <0,01 |
|                     | Sağlıklı gebe | 31       | 0,51 $\pm$ 0,04               | 0,45 | 0,64  |       |       |
|                     | Kontrol       | 41       | 0,64 $\pm$ 0,05               | 0,54 | 0,80  |       |       |
| <b>TSH</b>          | GDM           | 30       | 1,59 $\pm$ 0,71               | 0,08 | 3,32  | 0,75  | 0,47  |
|                     | Sağlıklı gebe | 31       | 1,77 $\pm$ 1,04               | 0,40 | 4,30  |       |       |
|                     | Kontrol       | 41       | 1,53 $\pm$ 0,71               | 0,60 | 4,10  |       |       |
| <b>Free T4</b>      | GDM           | 30       | 1,00 $\pm$ 0,12               | 0,81 | 1,44  | 16,20 | <0,01 |
|                     | Sağlıklı gebe | 31       | 1,01 $\pm$ 0,11               | 0,84 | 1,30  |       |       |
|                     | Kontrol       | 41       | 1,14 $\pm$ 0,11               | 0,96 | 1,48  |       |       |

Üç grup açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri açısından karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( sırası ile  $p<0,01$  ve  $p<0,01$  ). Aradaki bu fark sağlıklı gebelerde kan şekeri değerinin ve HbA1c düzeyinin diğer iki gruba göre daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü.

Üç grubun kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttu ( $p<0,01$  ). Aradaki bu fark kontrol grubunun kreatinin değerlerinin gebelerin kreatinin değerlerinden daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı.

Her üç gruptaki bireylerin TSH değerleri benzer saptandı (Tablo 7). Ancak serbest T4 değerleri açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,01$ ). Yapılan post hoc analizler sonucu aradaki farkın kontrol grubunun serbest T4 değerinin daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Tablo 8. Grupların lipid profili

| Değişkenler          | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | Min. | Maks. | F     | P     |
|----------------------|---------------|----------|---------------------------|------|-------|-------|-------|
| <b>HDL</b>           | GDM           | 30       | 65,27 ± 13,41             | 45   | 111   | 4,81  | 0,01  |
|                      | Sağlıklı gebe | 31       | 66,48 ± 12,93             | 46   | 93    |       |       |
|                      | Kontrol       | 41       | 58,07 ± 11,61             | 38   | 84    |       |       |
| <b>LDL</b>           | GDM           | 30       | 133,77 ± 35,30            | 85   | 217   | 3,75  | 0,02  |
|                      | Sağlıklı gebe | 31       | 138,48 ± 41,71            | 70   | 231   |       |       |
|                      | Kontrol       | 41       | 117,39 ± 27,42            | 62   | 175   |       |       |
| <b>Trigliserid</b>   | GDM           | 30       | 241,10 ± 82,11            | 113  | 412   | 78,32 | <0,01 |
|                      | Sağlıklı gebe | 31       | 205,35 ± 62,06            | 107  | 320   |       |       |
|                      | Kontrol       | 41       | 75,02 ± 31,72             | 40   | 189   |       |       |
| <b>T. Kolesterol</b> | GDM           | 30       | 241,90 ± 45,17            | 145  | 376   | 20,41 | <0,01 |
|                      | Sağlıklı gebe | 31       | 246,10 ± 47,77            | 173  | 350   |       |       |
|                      | Kontrol       | 41       | 190,34 ± 33,29            | 115  | 265   |       |       |

Her üç grup lipid parametreleri açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark saptandı (tablo 8). Yapılan post hoc analizler sonucu aradaki farkın trigliserid ve total kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubunun değerlerinin gebelerin değerlerine göre daha düşük olmasından kaynaklandığı; HDL ve LDL kolesterol düzeyleri açısından kontrol grubunun değerlerinin sadece sağlıklı gebelerden daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü.

Tablo 9. Grupların hsCRP ve D vit düzeyleri

| Değişkenler       | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | Min. | Maks. | F     | P     |
|-------------------|---------------|----------|---------------------------|------|-------|-------|-------|
| <b>hsCRP</b>      | GDM           | 30       | 9,84 ± 10,36              | 2,20 | 58,90 | 12,97 | <0,01 |
|                   | Sağlıklı gebe | 31       | 8,60 ± 9,36               | 1,40 | 51,70 |       |       |
|                   | Kontrol       | 41       | 1,39 ± 1,22               | 0,20 | 5,90  |       |       |
| <b>25OH D3vit</b> | GDM           | 30       | 21,31 ± 10,04             | 5,15 | 43,15 | 5,07  | <0,01 |
|                   | Sağlıklı gebe | 31       | 17,77 ± 8,06              | 4,56 | 31,53 |       |       |
|                   | Kontrol       | 41       | 14,81 ± 7,52              | 4,64 | 39,31 |       |       |

GDM, sağlıklı gebeler ve kontrol grubu bireyler serum D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldığında üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). Yapılan post hoc analizinde bu farkın nedeninin, GDM grubundaki hastaların serum D vitamini düzeylerinin kontrol grubundaki sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Üç grubun hsCRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptandı ( $p<0,01$ ). Aradaki bu fark kontrol grubunun hsCRP değerlerinin gebelerin değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklanmaktaydı.

Tablo 10. Grupların insülin direnci parametreleri

| Değişkenler        | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama $\pm$ Standart sapma | Min.  | Maks.  | F     | P     |
|--------------------|---------------|----------|-------------------------------|-------|--------|-------|-------|
| <b>Insulin</b>     | GDM           | 30       | 13,51 $\pm$ 7,33              | 5,60  | 33,70  | 12,81 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 10,02 $\pm$ 6,05              | 4,10  | 29,90  |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 6,96 $\pm$ 2,31               | 4,00  | 13,90  |       |       |
| <b>Cpeptid</b>     | GDM           | 30       | 3,13 $\pm$ 1,28               | 1,56  | 7,45   | 11,02 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 2,48 $\pm$ 1,20               | 1,16  | 7,11   |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 2,01 $\pm$ 0,41               | 1,40  | 3,20   |       |       |
| <b>QUICKI_IS</b>   | GDM           | 30       | 0,33 $\pm$ 0,02               | 0,29  | 0,38   | 12,46 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 0,36 $\pm$ 0,03               | 0,29  | 0,41   |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 0,36 $\pm$ 0,01               | 0,32  | 0,40   |       |       |
| <b>HOMAIR</b>      | GDM           | 30       | 2,85 $\pm$ 1,79               | 1,10  | 7,33   | 11,29 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 1,84 $\pm$ 1,29               | 0,65  | 6,57   |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 1,44 $\pm$ 0,51               | 0,77  | 3,06   |       |       |
| <b>HOMAB</b>       | GDM           | 30       | 217,02 $\pm$ 178,00           | 56,80 | 856,80 | 15,33 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 209,90 $\pm$ 94,99            | 94,50 | 432,00 |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 88,57 $\pm$ 34,04             | 46,29 | 208,50 |       |       |
| <b>Trg/HDL</b>     | GDM           | 30       | 3,84 $\pm$ 1,54               | 1,33  | 7,36   | 44,68 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 3,27 $\pm$ 1,34               | 1,29  | 6,15   |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 1,34 $\pm$ 0,61               | 0,53  | 3,63   |       |       |
| <b>Cpeptid/AKŞ</b> | GDM           | 30       | 0,03 $\pm$ 0,01               | 0,02  | 0,08   | 14,33 | <0,01 |
|                    | Sağlıklı gebe | 31       | 0,03 $\pm$ 0,01               | 0,02  | 0,08   |       |       |
|                    | Kontrol       | 41       | 0,02 $\pm$ 0                  | 0,02  | 0,04   |       |       |

Her üç grup QUICKI\_IS, HOMA-IR, HOMA-B, Trg/HDL oranı, c-peptid/AKŞ oranı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo 10). İnsülin direnç göstergelerinden olan QUICKI\_IS GDM grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük iken, HOMA IR ise anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Trg/HDL oranı ve c-peptid/AKŞ oranı ise gebelerde kontrol grubundaki bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

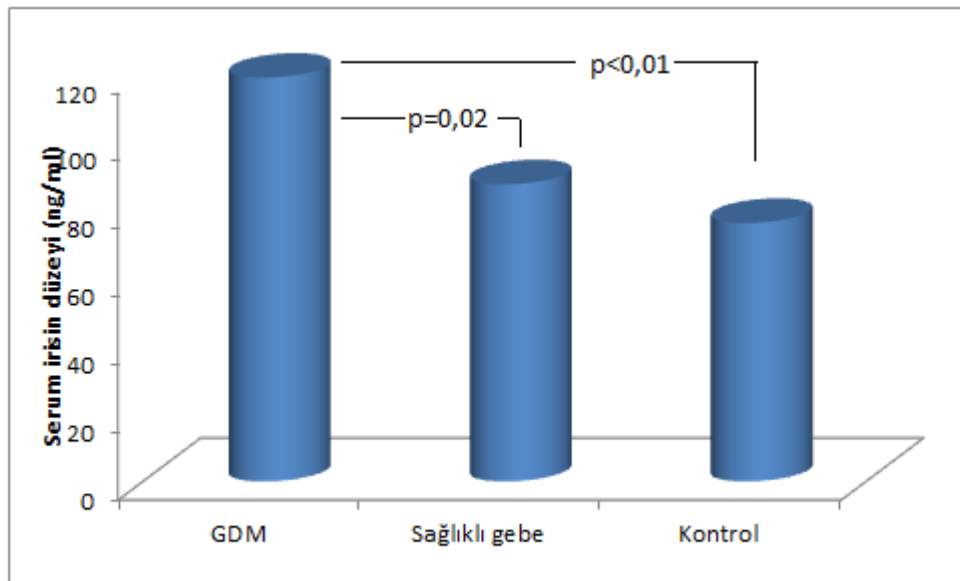
Her üç grup serum insülin ve C-peptid düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu (sırası ile  $p<0,01$  ve  $p<0,01$ ). Bu farkın nedeninin GDM grubundaki bireylerin serum C-peptid ve insülin düzeylerinin diğer iki gruptan anlamlı bir şekilde daha yüksek olmasından kaynaklandığı görüldü.

Tablo 11. Grupların irisin düzeyi

| Değişkenler   | Gruplar       | Sayı (n) | Ortalama $\pm$ Standart sapma | Min.  | Maks.  | F    | P     |
|---------------|---------------|----------|-------------------------------|-------|--------|------|-------|
| <b>İRİSİN</b> | GDM           | 30       | 119,10 $\pm$ 50,99            | 63,88 | 267,04 | 8,18 | <0,01 |
|               | Sağlıklı gebe | 31       | 87,68 $\pm$ 55,63             | 1,20  | 278,90 |      |       |
|               | Kontrol       | 41       | 76,27 $\pm$ 27,32             | 40,74 | 176,92 |      |       |

GDM, sağlıklı gebeler ve kontrol grubundaki bireyler serum irisin düzeyleri bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak üç grup arasında anlamlı fark saptandı ( $F=8,18$ ;  $p=0,01$ ). Bonferroni kullanılarak yapılan post hoc analizde serum irisin düzeyindeki istatistiksel olarak anlamlı farkın GDM grubundan kaynaklandığı görüldü. GDM grubundaki hastalarda serum irisin düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hem sağlıklı gebelerden ( $p=0,02$ ) hem de kontrol grubundaki normal bireylerden ( $p<0,01$ ) yüksek idi (Şekil 7).

Şekil 7. Gruplar arasındaki irisin düzeylerinin ortalamaları



Tablo 12. Gebelerin ailede diyabet öyküsü varlığına göre GDM olma sıklığının karşılaştırılması

|                       |     |      | Gebe Grubu |                  | Toplam |
|-----------------------|-----|------|------------|------------------|--------|
|                       |     |      | GDM grubu  | Sağlıklı gebeler |        |
| Ailede diyabet öyküsü | Yok | Sayı | 6          | 24               | 30     |
|                       |     | %    | 20         | 80               | 100    |
|                       | Var | Sayı | 24         | 7                | 31     |
|                       |     | %    | 77,4       | 22,6             | 100    |
| Toplam                |     | Sayı | 30         | 31               | 61     |
|                       |     | %    | 49,2       | 50,8             | 100    |

Ailede DM öyküsü olan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gestasyonel diyabet görülme sıklığı artmış olarak bulundu (pearson  $\chi^2=20,11$ ,  $p<0,01$ ).

Hastaların gebelik sayısı ile GDM görülme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,47$ ).

Tablo 13. Grupların egzersiz durumlarına göre karşılaştırılması

|                 |                     | Gruplar |               |         | Toplam |
|-----------------|---------------------|---------|---------------|---------|--------|
|                 |                     | GDM     | Sağlıklı gebe | Kontrol |        |
| Egzersiz durumu | Haftada hiç/bir gün | 16      | 13            | 24      | 53     |
|                 | Haftada 3 gün       | 6       | 10            | 13      | 29     |
|                 | Her gün             | 8       | 8             | 4       | 20     |
| Toplam          |                     | 30      | 31            | 41      | 102    |

Her üç gruptaki hastalar haftalık egzersiz durumlarına göre karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $\chi^2=5,41$ ,  $p=0,247$ ).

Tüm gruplarda egzersiz yapma durumlarına göre irisin düzeyleri ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $F=4,42$ ;  $p=0,014$ ). Bonferroni ile yapılan post hoc analiz sonucu irisin düzeyi ortalamaları arasında saptanan bu farkın, egzersiz yapan grup ile egzersiz yapmayan grup arasında saptanan istatistiksel anlamlı farktan kaynaklandığı görüldü ( $p=0,014$ ).

Tablo 14. Grupların HOMA-IR'e göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

| Gruplar       |      |  | HOMA-IR |      | Toplam |
|---------------|------|--|---------|------|--------|
|               |      |  | ≤2,7    | >2,7 |        |
| GDM           | Sayı |  | 21      | 9    | 30     |
|               | %    |  | 70      | 30   | 100    |
| Sağlıklı gebe | Sayı |  | 25      | 6    | 31     |
|               | %    |  | 80,6    | 19,4 | 100    |
| Kontrol       | Sayı |  | 39      | 2    | 41     |
|               | %    |  | 95,1    | 4,9  | 100    |
| Toplam        | Sayı |  | 85      | 17   | 102    |
|               | %    |  | 83,3    | 17,7 | 100    |

HOMA-IR'e göre 2,7 üzerindeki değerler IR olarak kabul edildi ve gruplar IR varlığı açısından karşılaştırıldı. Kontrol grubunda IR diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı bir şekilde düşük saptandı (pearson  $\chi^2=8,10$ ,  $p=0,017$ ). IR'nin varlığı açısından GDM ve sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 15. Grupların Trg/HDL oranına göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

| Gruplar                |      |  | Trigliserid/HDL |      | Toplam |
|------------------------|------|--|-----------------|------|--------|
|                        |      |  | ≤3              | >3   |        |
| GDM grubu              | Sayı |  | 12              | 18   | 30     |
|                        | %    |  | 40              | 60   | 100    |
| Sağlıklı gebeler grubu | Sayı |  | 14              | 17   | 31     |
|                        | %    |  | 45,2            | 54,8 | 100    |
| Kontrol grubu          | Sayı |  | 40              | 1    | 41     |
|                        | %    |  | 97,6            | 2,4  | 100    |
| Toplam                 | Sayı |  | 66              | 36   | 102    |
|                        | %    |  | 64,7            | 35,3 | 100    |

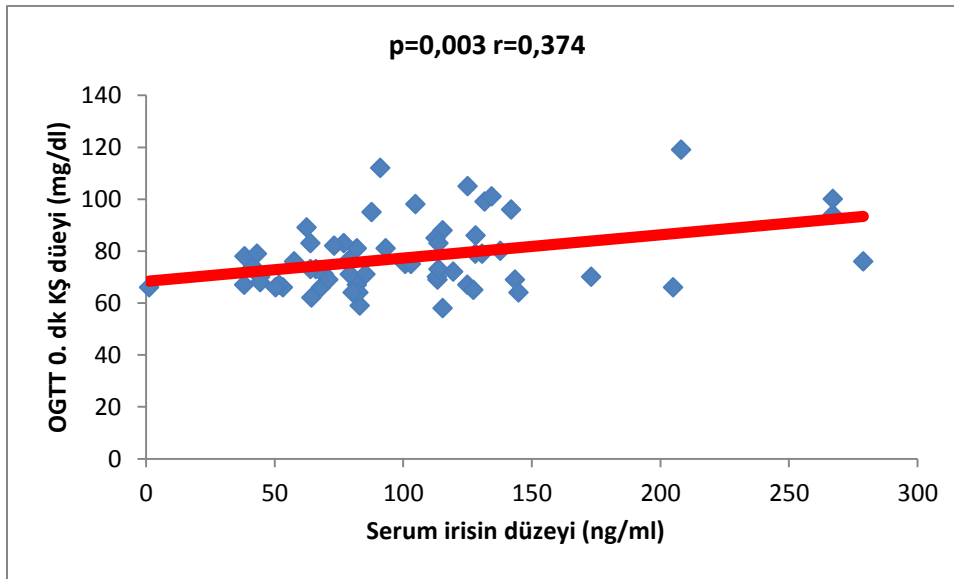
Trigliserid/HDL oranı >3 IR olarak belirlendi ve 3 grup arasında IR varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (pearson  $\chi^2=32,58$ ,  $p<0,01$ ). Bu istatistiksel farkın kontrol grubunda IR'nin daha düşük olmasından kaynaklandığı görüldü. GDM ve sağlıklı gebeler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 16 Grupların QUINCKI değerine göre insülin direnci varlığı açısından karşılaştırılması

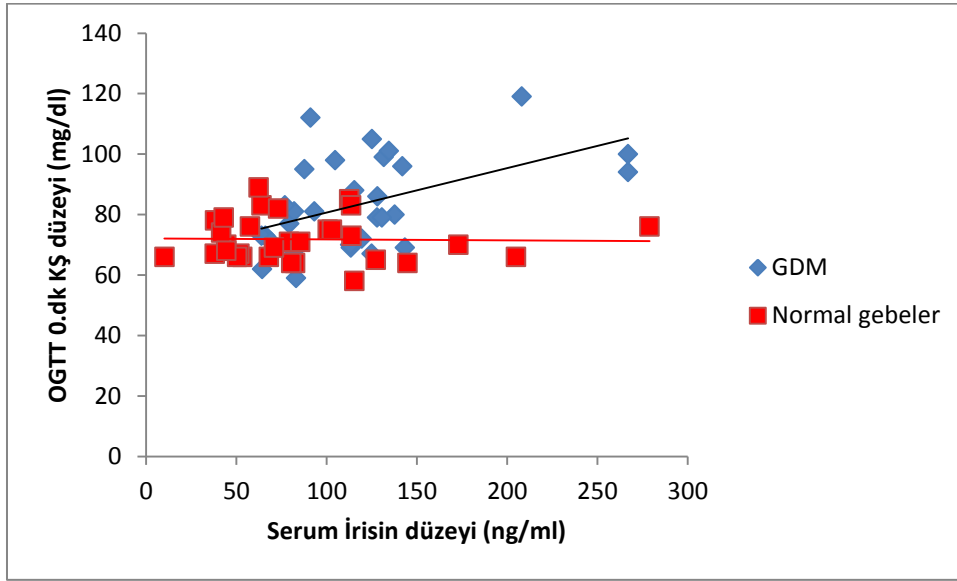
| Gruplar |               |      | QUINCKI |       | Toplam |
|---------|---------------|------|---------|-------|--------|
|         |               |      | ≤0,33   | >0,33 |        |
| Gruplar | GDM           | Sayı | 9       | 21    | 30     |
|         |               | %    | 30      | 70    | 100    |
|         | Sağlıklı gebe | Sayı | 7       | 24    | 31     |
|         |               | %    | 22,6    | 77,4  | 100    |
| Gruplar | Kontrol       | Sayı | 3       | 38    | 41     |
|         |               | %    | 7,3     | 92,7  | 100    |
| Toplam  |               | Sayı | 19      | 83    | 102    |
|         |               | %    | 18,6    | 81,4  | 100    |

QUINCKI 0,33 altı ve üstü olarak iki grup oluşturuldu ve yapılan  $\chi^2$  analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $\chi^2=6,34$ ,  $p=0,04$ ). Yapılan analizde bu farkın kontrol grubundan kaynaklandığı görüldü. GDM ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

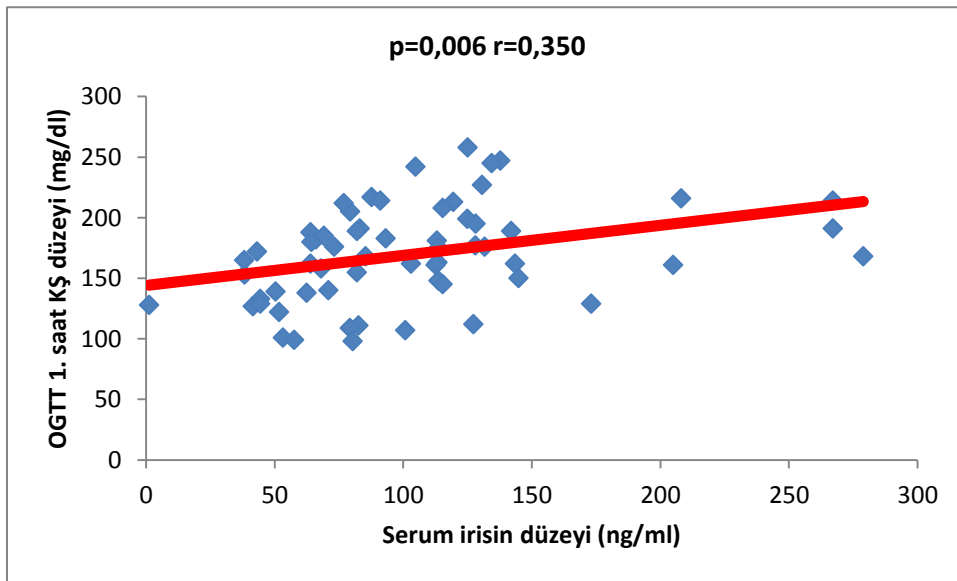
Şekil 8 Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 0. dk KŞ değerleri arasındaki korelasyon



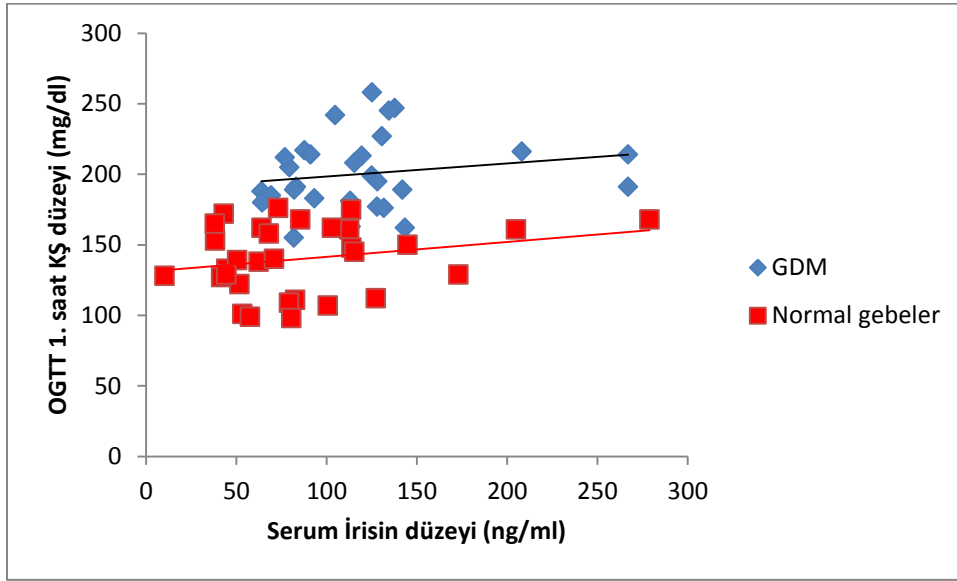
Şekil 9 Gebelerde OGTT 0. dk KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı



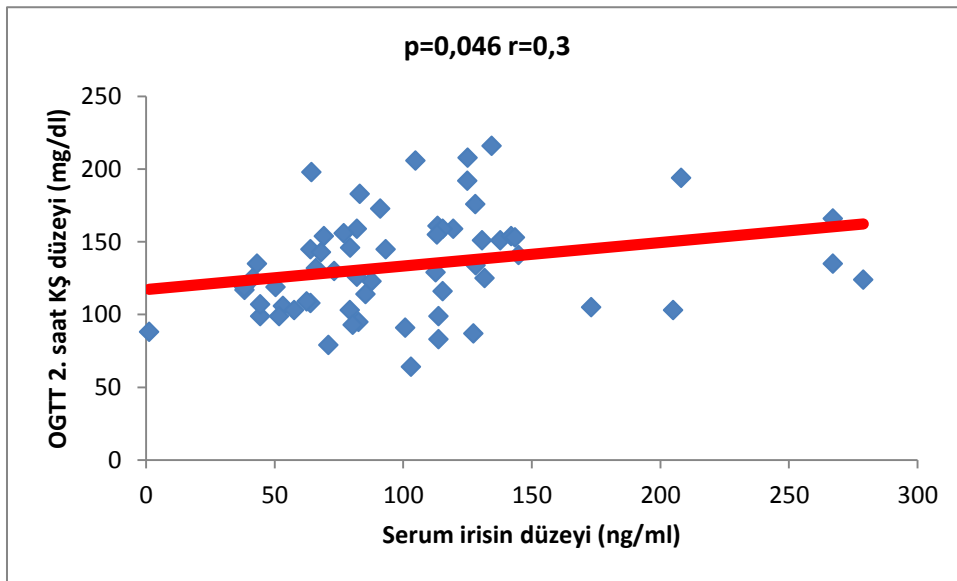
Şekil 10 Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 1. saat KŞ değerleri arasındaki korelasyon



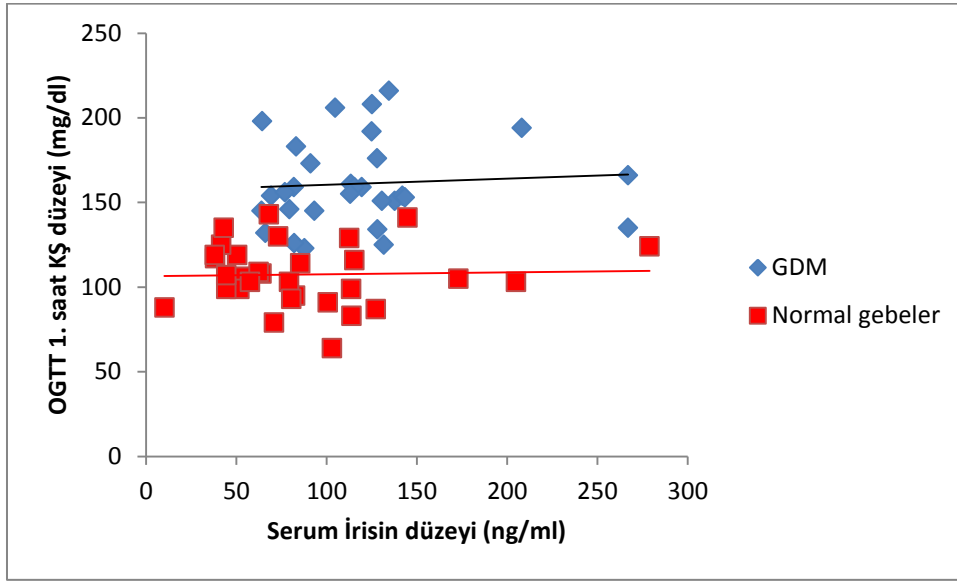
Şekil 11 Gebelerde OGTT 1. saat KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı



Şekil 12 Gebelerde serum irisin düzeyi ile OGTT 2. saat KŞ değerleri arasındaki korelasyon

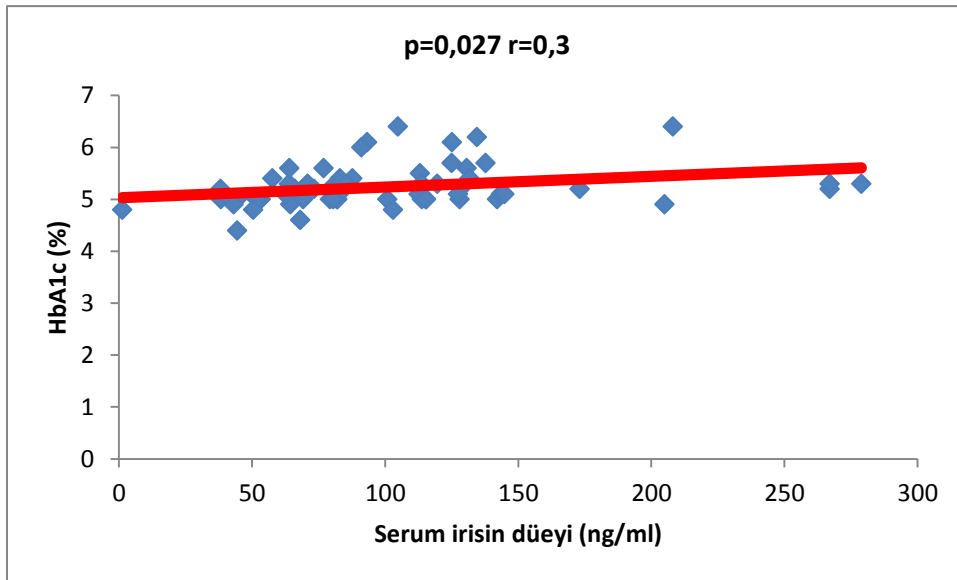


Şekil 13 Gebelerde OGTT 2.saat KŞ değerlerine göre irisin düzeyi dağılımı



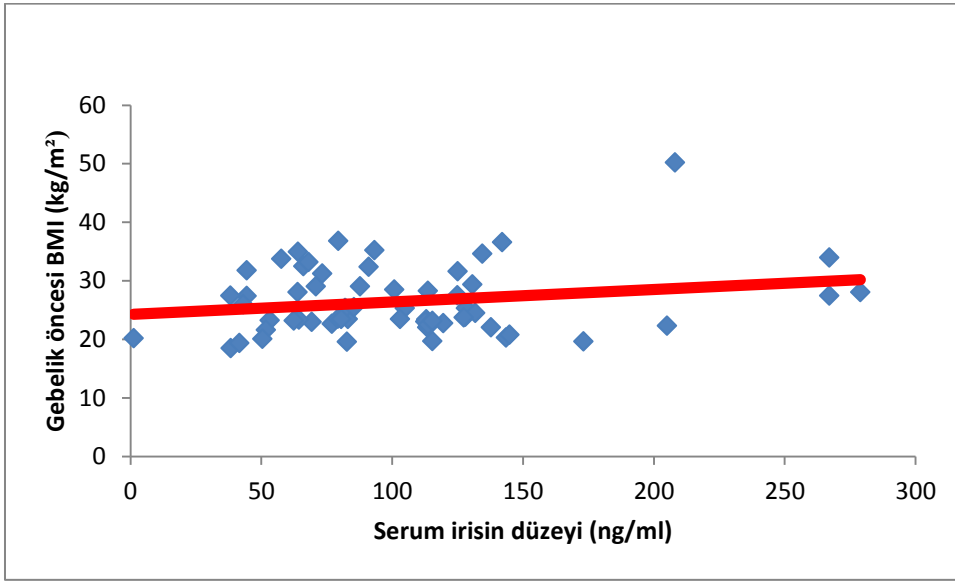
Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile hastaların OGTT de 0. Saat, 1. ve 2. saat kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir ilişki bulundu (sırası ile  $r=0.3$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.3$ ,  $p<0.01$ ,  $r=0.3$ ,  $p=0.046$ ).

Şekil 14 Gebelerde serum irisin düzeyi ile HbA1c değerleri arasındaki korelasyon



Serum irisin düzeyi ile HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve zayıf kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,3$ ,  $p=0,027$ ).

Şekil 15 Gebelerde serum irisin düzeyi ile gebelik öncesi BMI arasındaki korelasyon



Yapılan korelasyon analizinde serum irisin düzeyi ile gebelik öncesi BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir ilişki saptanmıştır ( $r=0,26$ ,  $p<0,01$ ).

---

## TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitusun arkasındaki gerçek fizyopatolojik süreçler henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonunun bu hastalığın patofizyolojisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir [44].

İnsülin direnci, özellikle plasentadan salgılanan diyabetojenik özelliği olan hormonların (growth hormon, kortikotropin releasing hormon, human plasental laktojen ve progesteron) seviyesinde artış olması ile ortaya çıkmaktadır. Bu hormonların direkt hiperglisemik etkilerinin yanında, mekanizması tam olarak aydınlatılamamış insülin postreseptör düzeyde de etkileri sonucu insülin direnci geliştiği düşünülmektedir [50, 51]. Bu çalışmada da insülin direnci göstergelerinden olan Trg/HDL oranı ve c peptid/AKŞ oranları gebelerde insülin direnci olduğunu gösterir şekilde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. İnsülin direncinin diğer göstergeleri olan QUINCKI ve HOMA IR değerlerinin  $X^2$  analizleri sonucunda gebeler grubunda, insülin direncinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir.

Gebelik süresince fetoplesantal ünitenin gelişmesine paralel olarak insülin duyarlılığında zamanla azalma görülmektedir. Ancak insülin duyarlılığında olan bu azalmaya karşılık insülin sekresyonunda artış olması ile çoğu gebede bu durum kompanze edilebilir [89]. Çalışmamızda literatürde de belirtildiği gibi bu çalışma grubunda yer alan gebelerin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır.

Laktojenik etkisi olan prolaktin ve human plasenta laktojen hormonlarının bilinmeyen bir mekanizma ile büyük olasılıkla serotonin sentezi üzerinden, gebelik süresince artmış olan insülin ihtiyacını karşılayabilmesi için, pankreas beta hücrelerinde hiperplazi gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir [6, 48, 49, 90]. Bu araştırmada da pankreas beta hücre rezervini gösteren HOMA-B değerinin her iki gebe grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği saptanmıştır.

Gebelikte meydana gelen metabolik adaptasyonlarda amaç; büyümekte olan fetüse kesintisiz bir şekilde enerji ve substrat temini sağlamaktır. Bu amaçla plasenta salgıladığı hormonlar ile annenin protein ve enerji metabolizmasında çok büyük değişikliklere neden olmaktadır. Annenin besine ulaşamadığı durumlarda metabolik dalgalanma olmaması için gebeliğin başından itibaren fizyolojik olarak protein, yağ ve su intrasellüler birikmeye başlar ve bunun sonucu olarak kilo artışı olur [43, 44]. Çalışmamızdaki gebelerde gestasyonel diyabeti olanlarla, sağlıklı gebelerin gebelik süresince benzer miktarda kilo aldığı belirlenmiştir. Gestasyonel diyabeti olan grubun gebelik öncesi kilosunun ve BMI'lerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

Gebelerde glukoz ve proteinler plasenta yolu ile fetüse yönlendirildiği için maternal enerji gereksinimi alternatif yollarla örneğin plazma keton ve serbest yağ asitlerin beta oksidasyonu ile sağlanmaktadır. Bunun sonucu olarak açlıkta kan glukozu düşerken plazma keton ve

serbest yağ asit konsantrasyonu artmaktadır. Glukojen depolanmasının artması, hepatik glikoz çıkışının azalması, periferik glukoz kullanımının artması ve glukozun fetüs tarafından kullanılması nedeniyle açlık kan şekeri düzeyi düşük seyreder. [50, 65]. Bu çalışma sonuçları da sağlıklı gebelerde açlık kan şekerleri düzeylerinin istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu göstermiştir.

Gebelerde yapılan çok sayıdaki çalışmada, gebelik süresince serum total kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarında belirgin yükselme olduğu bildirilmiştir [59-61]. Çalışmamızda, gebeler lipid profilleri açısından değerlendirildiğinde ise literatürü destekler bir şekilde trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin, her iki gebe grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir.

Ailede diyabet öyküsünün varlığının, bireylerde gestasyonel diyabet görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir [28]. Literatürü destekler biçimde bu çalışmada da ailede diyabet öyküsü varlığı ile gestasyonel diyabet görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sağlıklı, gebe olmayan bireylerde egzersizin ve fiziksel aktivitenin düzenli ve sürekli yapılması durumunda glukoz hemoeostazinin düzeldiği, tek bir egzersiz seansının bile akut etkisi ile 48 saat kadar insülin sensivitesinde artış olduğu ve iskelet kasının glukoz uptakenin arttığı bildirilmiştir [91-94]. Ancak egzersizin bu olumlu etkisi gebelerde benzer şekilde gösterilememiştir [95-97]. Her ne kadar gebelerde egzersiz, insülin direncini değiştirmiyor gibi görünse de gestasyonel diyabetli hastalarda egzersiz sayesinde kan şekeri regülasyonunu sağlamak için gereken insülin dozlarının azaldığı rapor edilmiştir [98]. Çalışmamızda gruplar arasında egzersiz yapma sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İrisin, egzersiz uyarısı ile kaslardan salınan yağ hücrelerindeki yağ oksidasyonunu etkileyerek termoregülasyonu düzenleyen peptid yapıda bir hormondur. Kas ile yağ dokusu arasında mesajcı olarak işlev gören bu peptidin insülin direncinde ve enerji metabolizmasında etkili olduğu gösterilmiştir [12]. Hayvan çalışmalarında egzersiz uyarısı ile irisin seviyelerinin arttığı saptanmıştır [99]. Yaptığımız bu çalışmada, egzersiz yapma sıklığı ile irisin düzeyleri değerlendirildiğinde, egzersiz yapan grupta irisin düzeyleri, hiç egzersiz yapmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur.

Egzersizin etkisi ile beyaz yağ dokusu, kahverengi yağ dokusuna farklılaşarak metabolik aktivitesini arttırdığı ve bu durumun enerji balansını harcama yönünde değiştirerek kilo kontrolünde ve glukoz metabolizmasında iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir [84]. Son döneme kadar, egzersizin bu etkisini düzenleyen mekanizma ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıydı. Egzersiz ile kas hücresinde PGC-1 alfa gen ekspresyonunda artış olduğu ve bunun sonucu FNDC5 üretiminin arttığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [99]. FNDC5 proteininin C terminalinin enzimatik olarak kesilmesi sonucu irisin açığa çıkar. Dolaşımdaki irisin beyaz yağ hücresine bilinmeyen bir reseptör üzerinden bağlanır ve hücredeki UCP 1 ekspresyonunu artırır. UCP 1 ekspresyonundaki artma, yağ hücresindeki mitokondri sayısı ve aktivitesini arttırmaktadır. Bu

sayede beyaz yağ hücreleri kahverengi yağ hücreleri gibi davranmaktadır [86]. Yapılmış obezite çalışmalarından birinde overweight veya obez bireylerde kahverengi yağ dokusu miktarının düşük olduğu, BMI leri ile kahverengi yağ dokusu yüzdeleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir [100]. Çalışmamızda yağ dokusu dağılımına yönelik görüntüsel çalışma yapılmadığı için bu konuda fikir edinilememiştir.

Stengel ve arkadaşlarının [101] yapmış olduğu çalışmada serum irisin seviyeleri ile BMI arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, anoreksia nervosa bireyler ile obez bireyleri de kapsayan, 40 kişinin dahil edildiği, çalışmanın sonucunda BMI ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde irisin düzeyi ile gebelik öncesi BMI değerleri arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Yapılmış çok sayıda hayvan çalışmalarında PGC-1 alfa ekspresyonu ile metabolik parametrelerde, özellikle insülin duyarlılığı ve insülin postreseptör sinyalizasyonunda düzelme gözlenmiştir [102]. Ancak halen daha bu transkripsiyonal koaktivatörün bu kadar geniş sistemik etkilerinin nasıl oluştuğu konusu bilimsel olarak aydınlatılamamıştır. Boström ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PGC-1 alfa gen ekspresyonunda artış sonucu dolaşımda irisin molekülünün arttığı gösterilmiştir. Artan irisin sayesinde beyaz yağ hücrelerindeki UCP-1 miktarının arttığı ve sonuç olarak insüline daha duyarlı, metabolik olarak daha aktif yağ hücreleri oluştuğu öne sürülmüştür [12]. Bizim çalışmamızda ise, beklenenin aksine, gestasyonel diyabeti olan grupta irisin düzeyini, kontrol grubuna ve sağlıklı gebe grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. İnsülin direncinin de anlamlı bir şekilde yüksek saptandığı bu grupta, irisinin beklendiği gibi, insülin duyarlılığı üzerine olumlu bir etkisi olduğu gösterilememiştir. Gebelerde açlık kan şekeri yüksekliği ile irisin düzeyleri arasında pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon saptanmıştır. Yakın zamanda yapılmış olan bir başka çalışmada yeni tanı tip 2 diyabeti olan bireylerde kontrol grubuna göre irisin ve adiponektin seviyeleri, bizim çalışmamızın aksine, istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır [88].

Bu durumda gestasyonel diyabette, insülinin reseptör ve postreseptör sinyalizasyonunda olan değişimlere benzer şekilde, gebelerde, irisin proteininin de reseptör düzeyinde etkisizleşmiş olabileceği öncelikle akla gelmektedir. Sonraki çalışmamızda artan irisin miktarının beklendiği gibi UCP 1 artışı oluşturup oluşturmadığı incelenecek ve bu konuda fikir sahibi olunmaya çalışılacaktır.

Bu çalışmamız ile gestasyonel diyabet patofizyolojisinin düşünüldüğünün aksine, sadece basit insülin direnci olmadığı, henüz aydınlatılmamış daha karmaşık bir patofizyolojisi olduğunu gösterilmiştir. İrisin molekülünün bu süreçteki rolünün anlaşılabilmesi için ilgili daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

---

## KAYNAKLAR

1. IDF. *International Diabetes Federation*. 2011; Available from: <http://www.idf.org/types-diabetes>.
2. Satman, İ. *TURDEP 2* 2011; Available from: [www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf](http://www.itf.istanbul.edu.tr/.../021turdep.2.sonucclarinin.aciklamasi.pdf).
3. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review*. *Diabetes Care*, 2002. **25**(10): p. 1862-8.
4. Hartling L, D.D., Guthrie A, et al. *Screening and Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 210)*. 2012 Oct.; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114844/>.
5. Szymanska, M., et al., *Diagnostic of gestational diabetes mellitus and the prevalence of LGA (Large for Gestational Age)*. *Ginek Pol*, 2008. **79**(3): p. 177-81.
6. Catalano, P.M., et al., *Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(6 Pt 1): p. 1667-72.
7. Wroblewska-Seniuk, K., E. Wender-Ozegowska, and J. Szczapa, *Long-term effects of diabetes during pregnancy on the offspring*. *Pediatr Diabetes*, 2009. **10**(7): p. 432-40.
8. Clark, C.M., Jr., et al., *Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance?* *Diabetes Care*, 1997. **20**(5): p. 867-71.
9. Banhiday, F., et al., *Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study*. *Hypertens Res*, 2011. **34**(2): p. 257-63.
10. Dabelea, D., *The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers*. *Diabetes Care*, 2007. **30 Suppl 2**: p. S169-74.
11. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ*. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. **8**(8): p. 457-65.
12. Bostrom, P., et al., *A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis*. *Nature*, 2012. **481**(7382): p. 463-8.
13. (ADA2013), A.D.A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2013. **36 Suppl 1**: p. S67-74.
14. International Association of, D., et al., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. *Diabetes Care*, 2010. **33**(3): p. 676-82.
15. (ADA2011), A.D.A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 2011. **34 Suppl 1**: p. S62-9.
16. Dabelea, D., et al., *Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(3): p. 579-84.
17. Dodd, J.M., et al., *Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2007. **47**(4): p. 307-12.
18. Group, H.S.C.R., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.
19. Jensen, D.M., et al., *Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus*. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **185**(2): p. 413-9.
20. Ferrara, A., et al., *Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for*

- gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia.* Diabetologia, 2007. **50**(2): p. 298-306.
21. Jensen, D.M., et al., *Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(1): p. 59-62.
  22. Sermer, M., et al., *Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project.* Am J Obstet Gynecol, 1995. **173**(1): p. 146-56.
  23. Sacks, D.A., et al., *Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy.* Am J Obstet Gynecol, 1995. **172**(2 Pt 1): p. 607-14.
  24. Landon, M.B., et al., *The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome.* Obstet Gynecol, 2011. **117**(2 Pt 1): p. 218-24.
  25. Temple, R., et al., *Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study.* BMJ, 2002. **325**(7375): p. 1275-6.
  26. Ornoy, A., *Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes.* Pediatr Endocrinol Rev, 2005. **3**(2): p. 104-13.
  27. Clausen, T.D., et al., *High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia.* Diabetes Care, 2008. **31**(2): p. 340-6.
  28. Kim, C., et al., *Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes?* Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(6): p. 576 e1-6.
  29. Hedderson, M.M., et al., *Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(4): p. 409 e1-7.
  30. Hedderson, M.M., E.P. Gunderson, and A. Ferrara, *Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus.* Obstet Gynecol, 2010. **115**(3): p. 597-604.
  31. Gibson, K.S., T.P. Waters, and P.M. Catalano, *Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus.* Obstet Gynecol, 2012. **119**(3): p. 560-5.
  32. Carreno, C.A., et al., *Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women.* Obstet Gynecol, 2012. **119**(6): p. 1227-33.
  33. Toulis, K.A., et al., *Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis.* Fertil Steril, 2009. **92**(2): p. 667-77.
  34. Herring, S.J., et al., *Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia.* Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(1): p. 61 e1-7.
  35. Saldana, T.M., et al., *The relationship between pregnancy weight gain and glucose tolerance status among black and white women in central North Carolina.* Am J Obstet Gynecol, 2006. **195**(6): p. 1629-35.
  36. Tovar, A., et al., *The impact of gestational weight gain and diet on abnormal glucose tolerance during pregnancy in Hispanic women.* Matern Child Health J, 2009. **13**(4): p. 520-30.
  37. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus.* JAMA, 1997. **278**(13): p. 1078-83.
  38. Saltiel, A.R. and C.R. Kahn, *Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism.* Nature, 2001. **414**(6865): p. 799-806.
  39. Moller, D.E. and J.S. Flier, *Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications.* N Engl J Med, 1991. **325**(13): p. 938-48.
  40. Bloomgarden, Z.T., *Insulin resistance concepts.* Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1320-6.
  41. Reaven, G.M., *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease.* Diabetes, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
  42. Wallace, T.M. and D.R. Matthews, *The assessment of insulin resistance in man.* Diabet Med, 2002. **19**(7): p. 527-34.

43. Homko, C.J., et al., *Fuel metabolism during pregnancy*. Semin Reprod Endocrinol, 1999. **17**(2): p. 119-25.
44. Butte, N.F., *Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus*. Am J Clin Nutr, 2000. **71**(5 Suppl): p. 1256S-61S.
45. Catalano, P.M., et al., *Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes*. Am J Physiol, 1993. **264**(1 Pt 1): p. E60-7.
46. Ryan, E.A., M.J. O'Sullivan, and J.S. Skyler, *Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique*. Diabetes, 1985. **34**(4): p. 380-9.
47. Sivan, E., et al., *Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women*. Diabetes Care, 1997. **20**(9): p. 1470-5.
48. Brelje, T.C., et al., *Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy*. Endocrinology, 1993. **132**(2): p. 879-87.
49. Kim, H., et al., *Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy*. Nat Med, 2010. **16**(7): p. 804-8.
50. Yamashita, H., J. Shao, and J.E. Friedman, *Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus*. Clin Obstet Gynecol, 2000. **43**(1): p. 87-98.
51. Catalano, P.M., et al., *Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus*. J Nutr, 2003. **133**(5 Suppl 2): p. 1674S-1683S.
52. Shao, J., et al., *Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM*. Diabetes, 2000. **49**(4): p. 603-10.
53. Barbour, L.A., et al., *Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30 Suppl 2**: p. S112-9.
54. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
55. Ascaso, J.F., et al., *Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3320-5.
56. Hrebicek, J., et al., *Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(1): p. 144-7.
57. McLaughlin, T., et al., *Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant*. Ann Intern Med, 2003. **139**(10): p. 802-9.
58. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
59. Brizzi, P., et al., *Lipoprotein metabolism during normal pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **181**(2): p. 430-4.
60. Wiznitzer, A., et al., *Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **201**(5): p. 482 e1-8.
61. Piechota, W. and A. Staszewski, *Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1992. **45**(1): p. 27-35.
62. Knopp, R.H., et al., *Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage*. Am J Obstet Gynecol, 1982. **143**(6): p. 626-37.
63. Herrera, E., *Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus*. Eur J Clin Nutr, 2000. **54 Suppl 1**: p. S47-51.

64. Metzger, B.E., *Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. Quintessential expression of fuel-mediated teratogenesis*. Diabetes, 1991. **40 Suppl 2**: p. 99-105.
65. Frise, C.J., et al., *Starvation ketoacidosis in pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013. **167**(1): p. 1-7.
66. Koukkou, E., G.F. Watts, and C. Lowy, *Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study*. J Clin Pathol, 1996. **49**(8): p. 634-7.
67. Montes, A., et al., *Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia"*. Arteriosclerosis, 1984. **4**(4): p. 407-17.
68. Hausman, D.B., et al., *The biology of white adipocyte proliferation*. Obes Rev, 2001. **2**(4): p. 239-54.
69. Cook, K.S., et al., *Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve*. Science, 1987. **237**(4813): p. 402-5.
70. Zhang, Y., et al., *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*. Nature, 1994. **372**(6505): p. 425-32.
71. Scherer, P.E., *Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ*. Diabetes, 2006. **55**(6): p. 1537-45.
72. Shetty, S., C.M. Kusminski, and P.E. Scherer, *Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies*. Trends Pharmacol Sci, 2009. **30**(5): p. 234-9.
73. Olsen, R.H., et al., *Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men*. JAMA, 2008. **299**(11): p. 1261-3.
74. Krogh-Madsen, R., et al., *A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity*. J Appl Physiol, 2010. **108**(5): p. 1034-40.
75. Booth, F.W., et al., *Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy*. J Appl Physiol, 2002. **93**(1): p. 3-30.
76. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. N Engl J Med, 2001. **344**(18): p. 1343-50.
77. Nocon, M., et al., *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(3): p. 239-46.
78. Wolin, K.Y., et al., *Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2009. **100**(4): p. 611-6.
79. Monninkhof, E.M., et al., *Physical activity and breast cancer: a systematic review*. Epidemiology, 2007. **18**(1): p. 137-57.
80. Borer, K.T., *Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors*. Sports Med, 2005. **35**(9): p. 779-830.
81. Goldstein, M.S., *Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work*. Diabetes, 1961. **10**: p. 232-4.
82. Pedersen, B.K., et al., *Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate?* J Muscle Res Cell Motil, 2003. **24**(2-3): p. 113-9.
83. Pedersen, B.K. and M.A. Febbraio, *Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6*. Physiol Rev, 2008. **88**(4): p. 1379-406.
84. Dunstan, D., *Diabetes: exercise and T2DM-move muscles more often!* Nat Rev Endocrinol. **7**(4): p. 189-90.
85. Narkar, V.A., et al., *AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics*. Cell, 2008. **134**(3): p. 405-15.
86. Komatsu, M., et al., *Multiple roles of PPARalpha in brown adipose tissue under constitutive and cold conditions*. Genes Cells. **15**(2): p. 91-100.
87. Guardiola-Diaz, H.M., et al., *Rat peroxisome proliferator-activated receptors and brown adipose tissue function during cold acclimatization*. J Biol Chem, 1999. **274**(33): p. 23368-77.

88. Choi, Y.K., et al., *Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2013.
89. Zavalza-Gomez, A.B., et al., *Adipokines and insulin resistance during pregnancy*. Diabetes Res Clin Pract, 2008. **80**(1): p. 8-15.
90. Paradisi, G., et al., *Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes*. Gynecol Endocrinol, 2010. **26**(7): p. 539-45.
91. Zierath, J.R., *Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle*. J Appl Physiol, 2002. **93**(2): p. 773-81.
92. Kennedy, J.W., et al., *Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes*. Diabetes, 1999. **48**(5): p. 1192-7.
93. Colberg, S.R., et al., *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement*. Diabetes Care, 2010. **33**(12): p. e147-67.
94. Hawley, J.A. and S.J. Lessard, *Exercise training-induced improvements in insulin action*. Acta Physiol (Oxf), 2008. **192**(1): p. 127-35.
95. Hopkins, S.A., et al., *Exercise training in pregnancy reduces offspring size without changes in maternal insulin sensitivity*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(5): p. 2080-8.
96. Stafne, S.N., et al., *Regular exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes: a randomized controlled trial*. Obstet Gynecol, 2012. **119**(1): p. 29-36.
97. Han, S., P. Middleton, and C.A. Crowther, *Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **7**: p. CD009021.
98. Bung, P., et al., *Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach?* Diabetes, 1991. **40 Suppl 2**: p. 182-5.
99. Baar, K., et al., *Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1*. FASEB J, 2002. **16**(14): p. 1879-86.
100. van Marken Lichtenbelt, W.D., et al., *Cold-activated brown adipose tissue in healthy men*. N Engl J Med, 2009. **360**(15): p. 1500-8.
101. Stengel, A., et al., *Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity - Correlation with body mass index*. Peptides, 2013. **39**: p. 125-30.
102. Wenz, T., et al., *Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(48): p. 20405-10.