

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETTE
1,5 – ANHİDROGLUSİTOLUN YERİ**

Dr. BARIŞ SAĞLAM

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2015

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETTE 1,5 – ANHİDROGLUSİTOLUN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. BARIŞ SAĞLAM

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Banu ÖNVURAL

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin
2013. KB. SAG. 084 sayılı proje desteği ile gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	5
2.1 DİABETES MELLİTUS (DM)	5
2.1.1 DİYABET RİSKİNİN ARTTIĞI KATEGORİLER (PREDİYABET).....	8
2.1.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS	9
2.1.2.1 İMMUN ARACILI DİYABET	9
2.1.2.2 İDİOPATİK DİYABET	9
2.1.2.3 TİP 1 DİYABET TESTLERİ	9
2.1.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS	10
2.1.4 DİĞER SPESİFİK DİYABET TİPLERİ.....	10
2.1.4.1 BETA HÜCRELERİNİN GENETİK DEFEKTLERİ	10
2.1.4.2 İNSÜLİN ETKİSİNDEKİ GENETİK DEFEKTLER	11
2.1.4.3 EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI	11
2.1.4.4 ENDOKRİNOPATİLER.....	11
2.1.4.5 İLAÇ-KİMYASAL MADDE İLİŞKİLİ DİYABET	12
2.1.4.6 ENFEKSİYONLAR	12
2.1.4.7 İMMUN ARACILI NADİR NEDENLER.....	12
2.1.4.8 DİYABETLE İLİŞKİLİ OLABİLEN DİĞER GENETİK SENDROMLAR	12
2.1.5 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM)	12

2.1.5.1	TANIM	12
2.1.5.2	GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	14
2.1.5.3	GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	15
2.1.5.4	GEBELİKTE RENAL DEĞİŞİKLİKLER.....	15
2.1.5.5	GDM PATOGENEZİ	16
2.1.5.6	TARAMA ve TANI	17
2.1.5.6.1	TEK BASAMAKLI STRATEJİ	21
2.1.5.6.2	İKİ BASAMAKLI STRATEJİ.....	22
2.1.5.7	DİYABETİN ANNE VE FETÜSTE OLUŞTURDUĞU RİSKLER.....	23
2.1.5.7.1	MATERNAL KOMPLİKASYONLAR	23
2.1.5.7.1.1	PREEKLAMPSİ	23
2.1.5.7.1.2	POLİHİDRAMNİOS.....	24
2.1.5.7.1.3	PRETERM DOĞUM	24
2.1.5.7.1.4	ÜRİNER ENFEKSİYONLAR.....	24
2.1.5.7.2	FETAL KOMPLİKASYONLAR.....	24
2.1.5.7.2.1	MAKROZOMİ VE LGA.....	24
2.1.5.7.2.2	DOĞUM YARALANMALARI	25
2.1.5.7.2.3	OPERATİF DOĞUMLAR	25
2.1.5.7.3	YENİDOĞAN DÖNEMİNDEKİ KOMPLİKASYONLAR	25
2.1.5.7.3.1	HİPOGLİSEMİ	25
2.1.5.7.3.2	HİPERBİLİRUBİNEMİ.....	25
2.1.5.7.3.3	HİPOKALSEMİ	26
2.1.5.7.3.4	RESPIRATUVAR DİSTRESS SENDROMU (RDS)	26
2.1.5.8	GDM TAKİBİ ve TEDAVİ	26
2.1.6	HbA1c	29
2.1.6.1	TANIM	29
2.1.6.1	GLİKOZİLLENMİŞ Hb'nin KULLANIM ve STANDARDİZASYONU	30

2.1.6.1.1	TANI AMAÇLI KULLANIMI.....	31
2.1.6.1.2	TAKİP AMAÇLI KULLANIMI.....	32
2.1.6.2	ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	32
2.1.7	1,5-ANHİDROGLUSİTOL (1,5-AG).....	33
2.1.7.1	TANIM	33
2.1.7.2	KLİNİK UYGULAMALARDAKİ YERİ	34
2.1.7.3	ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	36
2.1.8	FRUKTOZAMİN VE GLİKE ALBUMİN	36
2.1.8.1	ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	38
3	GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	39
3.1	ARAÇ VE GEREÇLER	39
3.2	OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI ve SAKLANMASI ...	40
3.3	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	41
3.3.1	HEMOGRAM ÖLÇÜM YÖNTEMİ	41
3.3.2	HbA1c ÖLÇÜM YÖNTEMİ	41
3.3.3	1,5-ANHİDROGLUSİTOLÜN ENZİMATİK ÖLÇÜM YÖNTEMİ	42
3.3.4	GLİKE SERUM PROTEİN (GSP; GLİKE ALBUMİN) ÖLÇÜM YÖNTEMİ	43
3.3.5	ALBUMİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ.....	43
3.3.6	AST ve ALT ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ	43
3.3.7	DEMİR ÖLÇÜM YÖNTEMİ	44
3.3.8	DOYMAMIŞ DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ (UNSATURATED IRON BINDING CAPACITY, UIBC) ÖLÇÜM YÖNTEMİ.....	44
3.3.9	FERRİTİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ	44
3.3.10	KREATİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ	44
3.3.11	ÜRİK ASİT ÖLÇÜM YÖNTEMİ	44
3.4	İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	44
4	BULGULAR	45

4.1	ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR.....	45
4.1.1	YAŞ.....	45
4.1.2	BİLİNER GDM VARLIĞI.....	45
4.1.3	EK HASTALIKLAR.....	45
4.1.4	GDM'Lİ HASTALARIN TANIMLANMASI.....	45
4.2	BİYOKİMYASAL ANALİZLER	46
4.2.1	RUTİN ÖLÇÜLEN PARAMETRELER.....	46
4.2.2	GLİSEMİK DÜZEY BELİRTEÇLERİ (1,5–ANHİDROGLUSİTOL, HbA1c VE GLİKE ALBUMİN).....	49
4.3	KORELASYON ANALİZLERİ	50
4.4	REGRESYON ANALİZİ	52
4.5	1,5-AG, HbA1c ve GA'NIN TANISAL PERFORMANSI	52
4.5.1	AÇLIK, 60 ve 120. dk 1,5-AG'NİN TANISAL PERFORMANSI	52
4.5.2	1,5-AG, HbA1c ve GA'NIN TANISAL PERFORMANSI	54
4.5.2.1	EŞİK DEĞER BELİRLEME	55
5	TARTIŞMA	57
6	KAYNAKLAR	72
7	EKLER.....	84

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DM Tipleri	6
Tablo 2. DM tanı kriterleri (ADA 2015).....	7
Tablo 3. Prediyabet tanı kriterleri	8
Tablo 4. GDM gelişiminde etkili risk faktörleri, USPSTF (20).....	13
Tablo 5. ADA'nın GDM ile ilgili önerileri	18
Tablo 6. Geçmişten günümüze GDM tanısında kullanılan 100 g OGTT	19
Tablo 7. GDM tarama ve tanısı, ADA 2015'e göre	22
Tablo 8. GDM Tarama ve Tanısı (Güncel Uygulamalar).....	28
Tablo 9. Çalışmada kullanılan cihazlar	39
Tablo 10. Çalışmada kullanılan kitler	39
Tablo 11. Çalışma grubunun yaş özellikleri	45
Tablo 12. GDM'li grubun OGTT verileri	46
Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları	48
Tablo 14. Glisemik durum belirteçleri.....	50
Tablo 15. Korelasyon analizi sonuçları	51
Tablo 16. Regresyon analizi sonuçları	52
Tablo 17. Farklı saatlere ait 1,5-AG ROC sonuçları.....	53
Tablo 18. HbA1c, 1,5-AG ve GA ROC sonuçları	55
Tablo 19. Tanısal performans testleri	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. HbA1c (Glikozillenmiş Hemoglobin) oluşumu	30
Şekil 2. Albuminin glikasyonu	37
Şekil 3. Farklı saatlere ait 1,5-AG ROC eğrisi.....	53
Şekil 4. HbA1c, 1,5-AG ve GA ROC eğrileri	54
Şekil 5. Açlık glukozu ve 1,5-AG'nin birlikte kullanımı.....	70

KISALTMALAR

1,5-AG	1,5-Anhidroglusitol
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	American Diabetes Association
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System
CV	Coefficient of Variation
BMI	Body Mass Index
DEUTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DM	Diabetes Mellitus
DCCT	The Diabetes Control and Complications Trial
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
GA	Glike Albumin
GDM	Gestational Diabetes Mellitus
GSP	Glycated Serum Protein
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1c	Hemoglobin A1c
HPL	Human Placental Lactogen
IADPSG	International Association of The Diabetes and Pregnancy Study Group
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
LGA	Large for Gestational Age
MCH	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE	National Institute for Clinical Excellence
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
RBC	Red Blood Cell
RDW	Red Cell Distribution Width
SMBG	Self Monitoring Blood Glucose
T1DM	Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force
VKİ	Vücut Kütlesi İndeksi
WHO	World Health Organization

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Canan ÇOKER olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın en başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana her konuda destek olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Banu ÖNVURAL'a;

Tezin planlama aşamasından sonuç aşamasına kadar her konuda bilgi birikiminden yararlandığım Prof. Dr. Sezer UYSAL ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ö. Erbil DOĞAN'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarım, Dr. Ali YILDIRIM, Dr. Yasin KENESARI, Dr. Banu DEVECİ, Dr. Deniz KALKANDELEN, Dr. Emre DEMİRAY, Dr. Burcu ÜNLÜ, Dr. Esra DOĞAN, Dr. Ferhat DEMİRCİ, Dr. Müge G. GÜLEÇOĞLU, Dr. G. Feyza ALTAŞ, Dr. M. Oğuz ERBAĞCI, Dr. Abdullah DİRİM'e,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca tüm işlerimizi kolaylaştıran anabilim dalı sekreterimiz Sayın Eda OLUM'a;

Beni bugünlere getiren sevgili annem, babam ve kardeşime;

Bu zor süreci benim için kolaylaştıran ve hayatın her basamağında desteğini hissettiğim sevgili eşim Aylin SAĞLAM'a en içten dileklerle teşekkür ederim.

ÖZET

Gebelik sırasında gözlenen hipergliseminin en sık sebebi Gestasyonel Diabetes Mellitus'tur (GDM). Çalışmamızın amacı uzun ve kısa süreli glisemik durumu belirlemede kullanılan HbA1c, Glike Albumin ve 1,5-Anhidroglusitol'ün (1,5-AG) GDM'deki yerini incelemektir.

Araştırmamız olgu kontrollü kesitsel bir çalışma olarak tasarlanarak, Şubat-Haziran 2014 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma grubumuzu, GDM'si olan ve normal glukoz toleransına sahip gebeler olmak üzere 40'ar kişilik iki grup oluşturdu. Çalışma grubunun tıbbi öyküsü ve ilaç kullanımları sorgulandı. Gestasyonel diyabet tanısı ADA 2013 kriterlerine göre konuldu. Gebeliklerinin 24-28. haftalarında yapılan OGTT esnasında alınan örneklerde glisemik durum belirteçleri ve bu belirteçlerin düzeylerini etkilediği bilinen diğer parametreler çalışıldı.

OGTT esnasında elde edilen her üç numunedan ölçülen 1,5-AG düzeylerinin birbirleriyle çok iyi derecede korele olduğu gözlemlendi. GDM'li grupta normal glukoz toleransına sahip gebelere oranla HbA1c düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken 1,5-AG düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Her iki grup arasında Glike albumin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HbA1c düzeylerinin açlık glukozu, 1. saat glukozu ve MCV ile korele olduğu gözlenirken, 1,5-AG'nin sadece 1. saat glukozu ile korele olduğu gözlemlendi. Yapılan lineer regresyon analizinde MCV'nin HbA1c düzeylerinin en güçlü belirleyicisi olduğu saptanırken, 1,5-AG düzeylerinin tek belirleyicisinin OGTT esnasında elde edilen 60. dk glukozu olduğu belirlenmiştir. GDM tanısında 1,5-AG ve HbA1c'nin tanısallık performansları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (AUC değerleri sırasıyla 0.722 ve 0.756). 1,5-AG ve açlık glukozunun birlikte kullanımı ile duyarlılık %90 özgüllük %66 olarak belirlendi.

GDM tanısı açısından bu parametrelerin tek başına kullanımının yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı belirlenmiştir. HbA1c ve 1,5-AG, GDM tanısının konmasında benzer güçlere sahip olsa da, HbA1c düzeylerinin demir eksikliğinden etkilenmesi gebelikteki kullanımını kısıtlamaktadır. 1,5-AG'nin açlık glukozu ile kombine kullanılması, GDM gelişimi açısından düşük risk grubunun belirlenmesinde fayda sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: GDM, glisemik belirteçler, 1,5-AG, HbA1c, Glike albumin

SUMMARY

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is the most common cause of hyperglycemia encountered during pregnancy. The aim of this study is to evaluate the importance of long and short term markers of glycemic status; HbA1c, glycated albumin and 1,5-Anhydroglucitol (1,5-AG) in GDM.

The study was planned as a controlled cross-sectional study and carried out between February and June 2014. The study group was composed of 80 pregnant women, 40 with GDM and 40 with normal glucose tolerance. Their medical history were taken and drug use was also questioned. GDM was diagnosed according to ADA 2013 criteria. Glycemic markers were measured in the oral glucose tolerance test (OGTT) blood samples of women in their 24-28th weeks of gestation, other biochemical parameters which could affect their levels were also measured.

1,5-AG levels for all three OGTT samples were strongly correlated. HbA1c was significantly higher in GDM group when compared with the controls, whereas 1,5-AG levels were significantly lower. There wasn't any statistically significant difference between the two groups for glycated albumin. While HbA1c levels were correlated with fasting blood glucose, first hour glucose and MCV, 1,5-AG was only correlated with the first hour glucose. In the linear regression analysis, MCV was the powerful determinant of HbA1c levels and the first hour glucose of the OGTT was the only determinant of 1,5-AG levels. No difference was found for the diagnostic performances of 1,5-AG and HbA1c (AUC values were 0.722 and 0.756 respectively). With the combined use of 1,5-AG and fasting blood glucose, sensitivity and specificity were determined as 90% and 66%.

It was found that the use of each of these parameters alone didn't have adequate sensitivity and specificity in diagnosing GDM. Although HbA1c and 1,5-AG had similar powers in GDM diagnosis, iron deficiency state limits the use of HbA1c in pregnancy. The combined use of 1,5-AG with fasting glucose can be helpful in identifying the low risk group for development of GDM.

Key Words: GDM, glycemic markers, 1,5-AG, HbA1c, glycated albumin

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle hiperglisemi ile seyreden, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet, genetik özelliklerin yanında sedanter yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarının değişimi neticesinde pandemi şeklini alan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2013 yılında yayınladığı verilere göre tüm dünyada 387 milyonun üzerinde kişi diyabet hastasıdır ve bu sayının 2035 yılında 592 milyon düzeyinde olacağı tahmin edilmektedir (1).

Tüm Dünyada diyabet sıklığının artış göstermesine paralel olarak, anne yaşının yükselmesi, tip 2 DM'nin doğurganlık çağındaki kadınlarda görülme sıklığının artması ve obezite nedeniyle 20 – 49 yaş aralığındaki gebelerde hiperglisemi görülme oranının %16,9 olduğu hesaplanmıştır. 2013 yılında bu oran 21,4 milyon canlı doğum sayısına denk gelmektedir.

Gebelikte görülen hiperglisemiye oluşturan 2 ana unsur mevcuttur. Bilinen diyabeti olan gebeler ile daha önce tanı almayıp gebeliğin başlangıcında diyabet tanısı konanlar gebelikteki total (overt) diyabet grubunu oluştururken, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) diğer hiperglisemi sebebini oluşturmaktadır. Gebelikte görülen hipergliseminin küçük bir kısmını, bilinen diyabeti olan gebeler ile gebelik öncesi tanı almamış, gebeliğin başında diyabet tanısı konan diyabetik gebeler oluşturduğu söylenmektedir (2). Gebelik esnasında görülen diyabetin %87,5'ini GDM vakaları oluşturmaktadır (3).

Gestasyonel Diyabet, gebeliğin ilk prenatal taraması sonrasında başlayan glukoz intoleransı olarak kabul edilmektedir. GDM anne ve bebek sağlığı açısından risk taşımaktadır (4). Bebek sağlığı açısından makrozomi, ölü doğum ve yenidoğanın metabolik bozuklukları gibi olumsuzluklara sebep olurken (5), GDM'si olan gebelerde hipertansiyon ve preeklampsi sıklığının arttığı bildirilmektedir. Aynı şekilde gebeliği takip eden yıllar içerisinde bu kişilerde diyabet geliştiği gözlenmiştir (6). Bu nedenle GDM tanısı zamanında konmalı ve komplikasyonların gelişmesini engellemek için glisemik düzey optimal olarak yönetilmelidir (7).

GDM tanısı oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulmakla birlikte, bu testin kaç gram glukoz ile yapılacağı ve hangi eşik değerlerin kullanılacağı hakkında bir fikir birliği bulunmamaktadır. Aynı şekilde tüm gebelerin taranıp taranmaması da ayrı bir tartışma

konusu olmaya devam etmektedir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nın 2011 yılında yayınladığı kriterlere göre, 75 g OGTT esnasında bakılan 3 değerden bir tanesinin belirlenen eşik değere eşit veya daha yüksek olması GDM tanısını koymak için yeterlidir.

Günümüzde glisemik durum takibinde kullanılan birkaç biyobelirteç mevcuttur. Bunlar HbA1c, Glike Albumin (GA) ve 1,5-Anhidroglusitol (1,5-AG)'dir. HbA1c özellikle DM'nin tanı ve takibinde kullanılan altın standart bir biyobelirteçtir. Yaklaşık 2 - 3 ay gibi uzun bir süre içerisindeki glisemik düzeyi yansıtmaktadır. Glike albümin yaklaşık 20 günlük, 1,5-AG ise yaklaşık 1-2 haftalık glisemik düzeyi yansıtmaktadır.

Biz de çalışmamızda bu biyobelirteçlerin gebelikte kullanılabilirliğini, OGTT sırasında elde edilen glukoz değerleri ve birbirleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 DİABETES MELLİTUS (DM)

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. İlk olarak milattan önce 1552’de Ebers Papirüslerinde tanımlanan DM, yaklaşık 3500 yıldan bu yana bilinmektedir. Günümüzde prevalansındaki dramatik artış nedeniyle diyabet epidemisinden söz edilmeye başlanmıştır (8).

DM son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), travma dışı amputasyon ve 20-74 yaş arası gözlenen körlük vakalarının önde gelen sebebidir. Yine kalp hastalıkları ve serebrovasküler olaylar diyabeti olan kişilerde sıklıkla gözlemlenmektedir.

Diabetes Mellitusun Tip 1 (T1DM), Tip 2 (T2DM), Gestasyonel Diyabet (GDM) ve diğer diyabet tipleri olmak üzere dört ana formu vardır (Tablo 1). Diyabet vakalarının büyük çoğunluğu iki etyopatogenetik kategori içerisinde bulunur. T1DM’nin bulunduğu ilk kategoride insülin sekresyonunda mutlak eksiklik vardır. Prevalansı çok daha yüksek olan tip 2 diyabetlilerin bulunduğu grupta ise hastalığın nedeni insülin etkisine direnç gelişmesi ve pankreas beta hücrelerinin yetersiz insülin salgılamasının kombinasyonudur. İkinci kategoride diyabet tanısı konulana kadarki süreçte gelişmiş olan hiperglisemi, klinik semptom vermeden, hedef organlarda patolojik ve fonksiyonel değişikliklere sebep olabilmektedir. Bu asemptomatik dönemdeki karbonhidrat metabolizma bozukluğu açlık plazma glukozu ölçümü, oral glukoz yükleme testi veya HbA1c ölçümü ile saptanabilir (Tablo 2) (9).

Diyabette görülen kronik hiperglisemi, göz, kalp, böbrek, sinir sistemi, damarlar gibi çeşitli dokuların fonksiyon bozuklukları ile ilişkilidir. Diyabet gelişiminde çeşitli patolojik süreçler rol almaktadır. Pankreas beta hücrelerinin otoimmün olarak hasarlanması insülin salınımında yetersizliğe sebep olurken, periferik dokulardaki insülin etkisine olan direnç de diyabetin patogenezinde rol alır. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması anormallikleri hedef organ ve dokulardaki insülin etkisinin azalmasıyla birliktedir. İnsülin etkinliğindeki azalma, yetersiz insülin sekresyonu ve/veya insüline azalmış doku cevabı sonucunda gelişir. Aynı hastada insülin salgısındaki bozukluk veya insülin etkisindeki yetersizlik bir arada bulunabilir.

Tablo 1. DM Tipleri

1- T1DM • İmmün aracılıklı • İdiopatik	
2- T2DM	
3- Diğer Spesifik Diyabet Tipleri A-Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • MODY 3 (Kromozom 12, HNF -1α) • MODY 1 (Kromozom 20, HNF -4α) • MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz) • Diğer nadir görülen MODY'ler (MODY 4: Kromozom 13, insülin promotör faktör -1; MODY 6: Kromozom 2, NÖRO D1; MODY 7: Kromozom 9, karboksil esteraz lipaz) • Transient neonatal diyabet (6q24'te ZAC/HYAML imprints defekti) • Kalıcı neonatal diyabet (β-cell K_{ATP} kanal) • Mitokondriyal DNA • Diğer B- İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Tip A insülin direnci • Leprechaunism • Rabson-Mendenhall sendromu • Lipoatrofik diyabet • Diğer C- Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Neoplazi • Kistik fibroz • Hemokromatoz • Fibrokalkülöz pankreatopati • Diğer D- Endokrinopatiler • Akromegali • Cushing sendr. • Glukagonoma • Feokromositoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma E- İlaç veya kimyasal ajanlar	• Vacor • Pentamidin • Nikotinik asit • Glukokortikoidler • Tiroid hormonu • Diazoksit • b-adrenerjik agonistler • Tiyazid grubu diüretikler • Dilantin • Y- İnterferon • Diğer F- Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirüs • Diğerleri G- İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Stiff-man sendr. • Anti-insülin reseptör antikorları • Diğerleri H- Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Down sendr. • Klinefelter sendr. • Alström sendr. • Turner sendr. • Wolfram (DIDMOAD) sendr. • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Laurence-Moon-BiedL sendr. • Miyotonik distrofi • Porfiria Prader-Willi sendromu
4- Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) HNF-1 α: Hepatosit nükleer faktör-1 α, MODY1 -10: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1 -10(maturity onset diabetes of the young 1 -10), HNF-4 α: Hepatosit nükleer faktör-4α, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 β: Hepatosit nükleer faktör-1 β, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardLy-rectifying channel J11, INS: İnsülin.	

Diyabetik hastaların %5–10'luk kısmını oluşturan T1DM'de ağırlıklı olarak pankreas adacık hücrelerinin otoimmün olarak harabiyeti rol oynar. Hem insülin direnci hem de insülin salınımında yetersizlik ile birlikte görülen T2DM'de genetik ve çevresel faktörlerin de hastalığın patogenezeine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Diyabet ve komplikasyonları açısından risk altındaki bireyleri belirlemek, diyabetik kişilerin ve tedavilerinin takibi için duyarlı ve özgül testlerin geliştirilmesi önemini korumaktadır (8).

Tablo 2. DM tanı kriterleri (ADA 2015)

DM TANI KRİTERLERİ			
HbA1c	Açlık Plazma Glukozu	OGTT	Rastgele Ölçülen Plazma Glukozu
≥ %6.5	≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)	2.saat plazma glukozu ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
NGSP sertifikası olan ve DCCT 'ye göre standardize edilmiş bir metod ile çalışılmış olmalıdır.	En az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm yapılmalıdır.	Test WHO'nün önerdiği şekilde suda çözünmüş 75 g anhidroz glukoz eş değeri kullanılarak yapılmış olmalıdır.	Hiperglisemi krizi veya klasik hiperglisemi semptomları bulunmalıdır.
Bu sonuçlardan herhangi birinin bulunması DM tanısını koydurur.			

Diyabette yükselen plazma glukoz düzeyleri glukozüri ve osmotik diürez yolu ile dehidratasyona neden olduğunda poliüri, polidipsi ve kilo kaybı meydana gelir. Kronik hiperglisemi büyüme ve gelişmede azalmayla birlikte bazı enfeksiyonlara yatkınlık yaratmaktadır. Kontrol altına alınmamış diyabeti olan kişilerin akut ve yaşamı tehdit eden en büyük sorunları ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar sendromdur.

Kronik hiperglisemi durumu uzun vadede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları beraberinde getirir. Geç dönemde sık görülen mikrovasküler komplikasyonlardan bazıları retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropatidir. Aterosklerotik koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalığı makrovasküler komplikasyonlar arasında sayılır. Diyabetik ayak ülserleri ve eklem sorunları önemli morbidite nedenleridir. Yine hipertansiyon ve lipoprotein metabolizma bozuklukları diyabetli kişilerde görülebilmektedir. Hastalığın başlangıcı ile

tanı alma arasında 7 yıl ve daha fazla süre geçmiş ise %20–30 gibi bir oranda hastalarda komplikasyon geliştiği gösterilmiştir (10).

Diyabet, bireysel yükünün yanında topluma da ciddi finansal yük bindirmektedir. DM'nin 2007 yılında ABD'ye maliyeti yaklaşık olarak 174 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Yine Birleşik Krallık'ta ulusal sağlık harcamalarının %10'luk kısmı diyabet bakım ve tedavisi için kullanılmıştır (11).

2.1.1 DİYABET RİSKİNİN ARTTIĞI KATEGORİLER (PREDİYABET)

Diyabet Tanı ve Sınıflama Uzman Komitesi 1997 ve 2003 yılında, diyabet kriterlerini karşılamayan, ancak normale göre yüksek glukoz değerleri olan bireyleri tanımlamıştır. Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose, IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerans, IGT) olan kişiler 'Prediyabet' olarak adlandırılmıştır. Bu gruptaki kişilerde ileride diyabet gelişme riskinin arttığı belirtilmektedir. IFG ve IGT obezite, hipertansiyon, yüksek trigliserid ve/veya düşük HDL kolesterol ile birlikte olan dislipidemi ile ilişkilidir.

Diyabet Tanı ve Sınıflama Uzman Komitesi, IGT'yi 75 g OGTT'nin 2. saat glukoz değerinin 140 – 199 mg/dL; IFG'yi açlık glukozunun 100 - 125 mg/dL arası olarak tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve çeşitli diğer diyabet komiteleri IFG alt eşik değeri için 110 mg/dL'yi önermektedir.

Çeşitli prospektif çalışmalarda kan glukozu gibi, HbA1c'nin de diyabet gelişimi ile güçlü ve sürekli bir ilişkisinin olduğu ve diyabetin bir habercisi olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla HbA1c düzeyleri de prediyabeti belirlemede kullanılmaya başlanmıştır. HbA1c düzeylerinin %5.7 – 6.4 arasında olması prediyabet olarak kabul edilmektedir (Tablo 3) (12).

Tablo 3. Prediyabet tanı kriterleri

PREDİYABET KRİTERLERİ		
Açlık Plazma Glukozu (IFG)	OGTT (75 g 2.saat glukoz değeri) (IGT)	HbA1c
100 mg/dL - 125 mg/dL (5.6 mmol/L - 6.09 mmol/L)	140 mg/dL - 199 mg/dL (7.8 mmol/L - 11.0 mmol/L)	% 5.7 – 6.4

2.1.2 TİP 1 DİABETES MELLİTUS

2.1.2.1 İMMUN ARACILI DİYABET

Daha önceleri insülin bağımlı diyabet, juvenil başlangıçlı diyabet olarak tanımlanan bu grup, diyabeti olan hastaların yaklaşık %5–10'unu oluşturur. Pankreas beta hücrelerinin hücresel kaynaklı otoimmün hasarlanması sonucunda oluşur. Hücresel immün hasarın belirteçleri olarak adacık hücre otoantikorı, insülin otoantikorı, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları, tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorları ve çinko taşıyıcı 8 (ZnT8) otoantikorları bulunur. T1DM bu otoimmün belirteçlerin bir veya daha fazlasının bulunmasıyla tanı alır. Aynı zamanda hastalığın DQA ve DQB genleri ile bağlantılı olarak kuvvetli HLA ilişkisi vardır ve DRB genlerinden etkilenir. Bu HLA-DR/DQ alelleri hastalığa predispozan veya hastalıktan koruyucu olabilir (12).

T1DM'de beta hücresi yıkım hızı hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Yenidoğanlarda ve çocuklarda beta hücre yıkımı hızlıyken, erişkinlerde daha yavaştır. Çocuklar ve genç erişkinler hastalığın ilk belirtisi olarak ketoasidoz tablosu ile kliniğe gelebilirler. Erişkin yaşta ise stres durumlarında ve enfeksiyon varlığında ciddi hiperglisemi ya da ketoasidoz tablosuna dönüşebilen açlık hiperglisemisi vardır. Rezidüel beta hücre fonksiyonu erişkinleri yıllarca ketoasidoz tablosundan koruyabilir. İmmün aracılı diyabet genellikle çocukluk çağı ve adolesan yaş hastalığı olmakla birlikte ileri yaşta da (8. ve 9. dekat dahil) görülebilir. Beta hücresinin immün aracılı yıkımına zemin hazırlayan genetik faktörlerin yanında net olarak açıklanamayan çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. T1DM'li hastalarda obezite nadir olsa da, obezite varlığı hastalık tanısını dışlamaz. T1DM'li hastalar Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır (12).

2.1.2.2 İDİOPATİK DİYABET

2.1.2.3 TİP 1 DİYABET TESTLERİ

T1DM insidans ve prevelansı giderek artmaktadır (13). Çeşitli çalışmalar T1DM'li kişilerin akrabalarında adacık otoantikorlarının ölçümüyle diyabet gelişmesi muhtemel bireylerin tespit edilebileceğini göstermiştir. Bu tür testler hastalara verilecek diyabet semptomları eğitimi ile birlikte kullanıldığında, T1DM başlangıcının erken saptanmasında fayda sağlayabilir (12). Erken tanının akut komplikasyonları sınırlayabileceği ve endojen insülin salınımını uzatabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. İkinden daha fazla otoantikor pozitifliği görülen çocukların %70'inde 10 yıl içinde, %84'ünde 15 yıl içinde T1DM geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (14–16).

2.1.3 TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Daha önceleri insülin bağımlı olmayan diyabet, erişkin başlangıçlı diyabet olarak ifade edilmiş olan bu grup, tüm diyabetli olguların % 90-95'ini oluşturmaktadır. Diyabetin bu tipinde insülin direnci ve göreceli olarak daha az insülin eksikliği vardır. Diyabetin bu formunun muhtemelen birçok farklı nedeni vardır. Spesifik etyoloji aydınlatılamazken, beta hücrelerinin immün aracılıklı yıkımı yoktur. Genetik yatkınlık bu tipte, T1DM'ye göre daha güçlü olsa da, kompleks olduğu için tamamıyla aydınlatılamamıştır.

T2DM gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında; yaş, BMI $\geq$ 25 olmak, sedanter yaşam tarzı, birinci derece akrabada DM öyküsü, polikistik over sendromu varlığı, GDM öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi (HDL $<$ 35 mg/dL ve/veya Trigliserid $>$ 250 mg/dL), insülin direncini gösteren durumlar (akantozis nigrikans mevcudiyeti), prediyabet tanısı ve etnik köken (Afrika kökenli Amerikalılar, Latin, Asya-Amerikan, Amerikan yerlisi ve Pasifik Ada) sayılabilir.

Diyabetin bu formunda hastaların çoğunluğu obezdir. Obezite insülin direncinden bir dereceye kadar sorumludur. Geleneksel vücut ağırlığı kriterlerine göre obez olmayan kişilerde ise özellikle abdominal bölgedeki vücut yağı oranında artış olabileceği bildirilmektedir. Genellikle stres ve enfeksiyona sekonder olarak bu hastalarda gözlenen ketoasidoz tablosu nadiren kendiliğinden de ortaya çıkabilir. Hipergliseminin kademeli olarak artış göstermesi ve hastalığın başlangıcında klasik semptomların hasta tarafından hissedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle hastalar uzun yıllar tanı almayabilirler. Bu nedenle T2DM'liler tanı anında makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişmesi açısından artmış risk altındadırlar. Bu yüzden yüksek risk grubunda tanımlanan kişilerin rutin olarak taranması önerilmektedir. Özellikle BMI $\geq$ 25 yanında diğer risk faktörlerinden en az birisi mevcut olan 45 yaştan büyük bireylerin her 3 yılda bir taranması önerilmektedir.

T2DM'li kişilerde, kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin direncinde iyileşme olsa da, tam olarak normale dönüş nadiren olur (12).

2.1.4 DİĞER SPESİFİK DİYABET TİPLERİ

2.1.4.1 BETA HÜCRELERİNİN GENETİK DEFEKTLERİ

Diyabetin bazı formları beta hücresi fonksiyonlarında monojenik defektler ile ilişkilidir. Diyabetin bu formları erken yaşta (genellikle 25 yaşın altında) ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir. Maturity onset diabetes of the young (MODY) olarak adlandırılan bu formda insülin salgısı bozulurken, insülin etkisinde bozukluk yoktur ya da

çok azdır. Otozomal dominant geçişlidir. Diğer aile bireylerinde diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir. Yaşamın ilk 6 ayında tanı koyulan diyabet neonatal DM olarak adlandırılmaktadır. Geçici veya kalıcı olabilir. ZAC/HYAMI imprinti geçici neonatal diyabete neden olurken, beta hücresi potasyum kapısı kanal defekti ise kalıcı neonatal diyabete neden olmaktadır (9,12).

TANI

Günümüzde genetik tanıyı koymak üzere ticari testler mevcuttur. Diyabetin monojenik formlarının tanısını doğru olarak koymak önemlidir. Çünkü bu çocuklar yanıltıcı olarak tip 1 veya tip 2 tanısı alarak optimal olmayan tedavi alabilirler ve bu da diğer aile üyelerinin tanılarının gecikmesine sebep olabilir.

Monojenik diyabet tanısı; yaşamın ilk 6 ayında diyabet tanısı olan, ailede güçlü diyabet öyküsü olmasına rağmen T2DM'nin tipik özellikleri olmayan (non-obez, düşük risk etnik grup), genç ve non-obez kişilerde hafif açlık hiperglisemisi (100–150 mg/dL) bulunan, obezite ve insülin direnci bulguları olmayan ve otoantikorları negatif diyabetik kişilerde düşünülmelidir (12).

2.1.4.2 İNSÜLİN ETKİSİNDEKİ GENETİK DEFEKTLER

2.1.4.3 EKZOKRİN PANKREAS HASTALIKLARI

Pankreasta yaygın hasarlanmaya neden olan her türlü hastalık diyabete neden olabilmektedir. Pankreatit, travma, pankreatektomi ve pankreas karsinomu örnek verilebilir (9). Kistik Fibroze Bağlı Diyabet (KFBD), kistik fibrozis hastalarında en sık görülen komorbiditedir. Adölesanlarda %20, erişkinlerde %50 oranında gözlenmektedir. Bu popülasyondaki diyabet, kötü beslenme, şiddetli akciğer enflamasyonu ve ölümcül solunum yetmezliği ile birlikte. Primer defekt adacık hücrelerin fibrozisinden kaynaklanan insülin yetmezliğidir (12).

2.1.4.4 ENDOKRİNOPATİLER

Birçok hormon insülin etkisini antagonize ederek diyabete zemin hazırlar. Büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrinin gereğinden fazla salgılanması diyabet gelişimine neden olmaktadır. Kontrainsüliner hormon fazlalığına ikincil diyabette, endokrinopatiye neden olan tümörün çıkarılması ya da durumun ortadan kaldırılması ile hipergliseminin normalize olması tipiktir (9).

2.1.4.5 İLAÇ-KİMYASAL MADDE İLİŞKİLİ DİYABET

Birçok ilaç insülin salgısını bozarak ya da insülin direncini tetikleyerek glukoz intoleransına neden olmaktadır. Vacor (fare zehiri) ve pentamidin beta hücresinde direkt toksik hasar oluşturarak diyabete neden olmaktadır. Nikotinik asit ve glukokortikoidler insülin etkisini bozarlar. İnterferon α alan hastalarda adacık hücre otoantikoru geliştiği, bu nedenle ciddi insülin eksikliği ortaya çıktığı rapor edilmiştir (9).

2.1.4.6 ENFEKSİYONLAR

Virusların beta hücre hasarlanması yaparak diyabete neden oldukları bilinmektedir. Konjenital rubella, koksakivirus B, sitomegalovirus, adenovirus ve kabakulak virusu bu viruslar içerisinde (9).

2.1.4.7 İMMUN ARACILI NADİR NEDENLER

Santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan Stiff-Man sendromu aksiyal iskelette katılık, ekstremitelerde ağrılı spazmlar ile karakterizedir. Hastalarda glutamik asid dekarboksilaz otoantikorları yüksek titrede pozitifdir. Hastaların üçte birinde diyabet gelişmektedir. Anti-insülin reseptör antikoru, hedef dokularda insülin reseptörünü bloke ederek diyabete neden olmaktadır. Bazı hastalarda ise insülin agonisti gibi davranarak hipoglisemiye neden olurlar. Diğer insülin direnci durumlarında olduğu gibi anti-insülin reseptör antikoru taşıyan hastalarda akantozis nigrikans sıklıkla bulunur. Geçmişte bu sendrom tip B insülin rezistansı olarak adlandırılmıştır (9).

2.1.4.8 DİYABETLE İLİŞKİLİ OLABİLEN DİĞER GENETİK SENDROMLAR

Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu ve Wolfram sendromu gibi birçok kromozomal anormallikte beta hücresi yokluğuna sekonder diyabete rastlanılmaktadır (9).

2.1.5 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS (GDM)

2.1.5.1 TANIM

Uzun yıllar boyunca Gestasyonel Diyabet, ilk olarak gebelik esnasında fark edilen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Burada gebelik öncesi glukoz intoleransının varlığına veya gebelikten sonra bu durumun devam edip etmemesi dikkate alınmazdı (12).

Obezitenin epidemik olarak devam etmesi, gebe kalma yaşının giderek artması gibi sebeplerden dolayı doğurganlık çağındaki kadınlarda diyabet görülme sıklığı artmıştır (17). Bu nedenle American Diabetes Association (ADA) ve International Association of The Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) gebeliğin başında,

daha önce tanı almamış T2DM'ileri yakalamak için, ilk prenatal vizitte standart DM tanı kriterleri ile gebelerin taranmasını önermektedir. Bu şekilde ilk trimesterdeki diyabetli kadınlar T2DM'li olarak sınıflandırılmış olacağı belirtilmektedir.

GDM, gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde tanı konulan ve aşikar (overt) diyabet olmayan bir diyabet tipidir (12).

GDM'li gebeler maternal ve fetal komplikasyonlar açısından risk altındadırlar. Bu komplikasyonlardan bazıları preeklampsi, makrozomi ve neonatal hipoglisemidir. Ayrıca GDM'li gebeler gelecekte T2DM gelişimi açısından da artmış riske sahiptirler. Doğumdan sonra geçen 5-15 yıl içerisinde, yaklaşık %15-60 GDM'li hastada T2DM geliştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (18). Emzirmenin GDM'den T2DM oluşumunu geciktiren bir durum olduğunu gösteren yayınlar dikkat çekmektedir (19).

GDM taraması genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra önerilmektedir. Daha önceki haftalarda GDM taramasının yararları veya zararları hakkındaki bilgi şu an için yetersizdir (20). ABD'de GDM taraması için sıklıkla 50 g oral glukoz yükleme testi kullanılmaktadır. Alternatif olarak kullanılan açlık glukozu ve risk faktörlerine dayalı taramaların faydalarına dair kanıtlar sınırlıdır (20). Amerikan Koruyucu Hizmetler Çalışma Grubu (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), GDM tanısı alan gebelerin diyet modifikasyonu, glukoz izlemi ve gerekli olduğu takdirde insülin kullanımı ile preeklampsi, makrozomi ve omuz distosisi riskinin azaldığına dair yeterli kanıtların bulunduğunu bildirmektedir. Ancak GDM tedavisi alan ve almayan gebeler arasında, uzun dönemde elde edilen metabolik sonuçların yararları hala belirsizdir.

GDM gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. GDM gelişiminde etkili risk faktörleri, USPSTF (20)

GDM Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri	
Yüksek risk	Düşük risk
Artmış anne yaşı	25-30 yaştan genç olmak
Obezite	VKİ < 25 kg/m ²
GDM öyküsü	GDM ve bununla ilişkili olabilecek gebelik komplikasyonları öyküsünün olmaması
1.derece akrabalarda T2DM öyküsü	1.derece akrabalarda T2DM öyküsü olmaması
T2DM gelişimi açısından riskli etnik grupta olmak (Hispanik, Kızılderili, Güney ve Doğu Asya, Afrika kökenli Amerikanlar, Pasifik Adası)	Beyaz ırktan olmak

2.1.5.2 GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Hamilelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. İlk trimesterde glukozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glukozu seviyesi daha düşüktür ve bu düşüş ortalama 15 mg/dL kadardır. Oral alınan glukozu insülin cevabı ilk trimesterde gebelik öncesine oranla artış göstermektedir (21). 12. gebelik haftasına doğru açlık glukoz değerleri en alt seviyeye iner. Postprandiyal glukoz düzeyleri ise daha yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik direncin artmasıdır. İlk trimester, maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik evredir.

Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç hakimdir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glukoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulur. Başta human plasental laktojen (HPL) olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonları insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturur (22). Placenta ve fetusun artan ihtiyaçları nedeniyle özellikle geç gebelikte karaciğer tarafından glukoz üretimi de artmaktadır. HPL yağ dokusunda lipolizi artırarak enerji için karbonhidrat kullanımını azaltır. Böylece glukoz ve aminoasitler fetus için saklanmış olur. HPL gebelikteki insülin direncinden sorumlu başlıca hormondur. İnsülin direnci muhtemelen post-reseptör düzeyde oluşan değişikliklere bağlıdır (23). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında %44'lük bir azalma tespit edilmiştir (24).

Sınırlı beta hücre rezervi GDM etiyolojisinde yer almaktadır. Gebelik boyunca artan insülin direnci sonucunda maternal öglisemiye sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre artmaktadır. Gebeliğin başında oral glukozu yanıt olarak artan ilk faz insülin salınımı GDM'li gebelerde normal gebelerden daha az olmaktadır. Catalano ve arkadaşları, bunun β hücre disfonksiyonun ilk bulgusu olduğunu düşünmektedirler (25). İnsülin direnci artışıyla birlikte, özellikle ikinci trimesterden itibaren endojen glukoz yapımının yetersiz baskılanması hiperglisemiye sebep olabilmektedir (21). Sağlıklı gebeler ile karşılaştırıldığında GDM'li gebelerde insülin direncine yanıt olarak salgılanan insülin düzeylerinin daha düşük olduğu, bunun sonucunda da gebelik esnasında glukoz düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (26,27).

Yine bu konuyla ilişkili olarak, T1DM'li gebelerde yapılan bir çalışmada maksimal postprandiyal insülin konsantrasyonuna geç ulaşılması ve artmış periferik insülin direnci

nedeniyle özellikle geç gebelik döneminde postprandiyal hipergliseminin uzadığı bildirilmiştir (28).

2.1.5.3 GEBELİKTE HEMATOLOJİK DEĞİşİKLİKLER

Gebeliğin 6. haftası itibariyle plazma hacmi, kırmızı hücre miktarına göre orantısız bir şekilde artmaya başlar. Plazma hacmindeki bu artış gebeyi özellikle 2. trimesterde hipotansiyondan korur (29). Birinci ve ikinci trimesterlerde maternal plazma hacmi %50 artarken kırmızı hücre hacmi sadece %20-30 düzeyinde artış göstermektedir. Böylece gebeliğin 16 ve 40'ıncı haftaları arasında hemoglobın alt sınırı 10.5 g/dL olan dilüsyonel bir anemi gelişir. Intravasküler plazma hacmi artışının kişiden kişiye gösterdiği değişkenlik nedeniyle kırmızı hücre kitlesinde oluşabilecek patolojik bir düşüşü saptamak güçtür. Ancak, hemoglobın konsantrasyonunun gebelerde 10.4 g/dL ve altına düşüşü patolojik kabul edilmektedir (30). Gebelik esnasında ayrıca eritrositlerin çapları azalır, kalınlıkları artarak daha sferik hale gelirler. MCV düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (31). Ayrıca retikülosit sayısı ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) gebelikte anlamlı olarak artmaktadır. Eritrosit yarı ömrü ise gebelikte azalmaktadır. 1992 yılında gebe ratlarda yapılan bir çalışmada gebe olmayanlara göre eritrosit ömrünün azaldığı gösterilmiştir (32). İnsanlarda bu durumu direkt olarak göstermek için radyoaktif madde kullanımı gerekmektedir. O yüzden geç gebelik dönemlerinde daha genç eritrositlerin görülmesinin indirekt olarak eritrosit yarı ömrünün kısaldığına işaret ettiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (29). Gebelik esnasında artan eritropoetin düzeylerinin de eritrositlerin yarı ömrünün kısalmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (33).

Diyabetik gebelerdeki ortalama MCV değerlerinin diyabetik olmayan gebelerle karşılaştırıldığında farklı olmadığı bildirilmiştir (34). Ayrıca diyabetin eritrosit yarı ömrüne etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (35).

2.1.5.4 GEBELİKTE RENAL DEĞİşİKLİKLER

Gebeliğin ilk iki trimesterinde böbrek kan akım hızı yaklaşık %50-70 oranında artmaktadır. Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) %50 oranında artış göstererek 150-200 ml/dk'ya ulaşır. GFR'deki bu artış böbrek kan akımındaki artışa ve plazma onkotik basıncındaki azalmaya bağlanmaktadır ve gebeliğin 13. haftasında pik yapar (36). Gebelikte GFR'nin doğru olarak hesaplanması nefrologların hala aktif araştırdıkları bir konu olarak güncelliğini korumaktadır. şu an için gebelerde GFR hesaplanmasında 24-saatlik idrarda kreatinin ölçümü altın standart olarak kullanılmaktadır (37).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve diğer hormonlardan kaynaklı olarak, kan basıncında yaklaşık 10 mmHg'lık bir düşüş meydana gelir. Tubuler fonksiyonlar, su ve elektrolit tutulumu değişir, fizyolojik hidronefroz meydana gelir. Bu sebepten dolayı hafif derecede proteinüri, glukozüri ve vücut sodyum düzeylerinde düşüklük gözlenebilir (37).

Glukoz normalde glomerülden serbestçe filtre edilir ve çok az bir kısmı toplayıcı kanallardan olmak üzere, tamamı proksimal tubulden geri emilir. Glukozüri tipik olarak, maksimum tubuler geri emilim kapasitesini aşan glukoz yükünden kaynaklanır. Gebelikte ise geri emilimde azalma olur ve bu yüzden normoglisemik gebelerde glukoz atılımında varyasyon görülür. Bir çalışmada glukozüri varlığından bağımsız olarak gebelerde glukoz geri emiliminde azalma olduğu saptanmıştır (37,38).

Serum ürik asit düzeyleri GFR artışı ve/veya tubuler geri emilimdeki azalma nedeniyle gebeliğin ortalarına doğru düşerken, gebeliğin sonuna doğru kademeli olarak artmaktadır (37). Glukoz ve ürik asit gibi, aminoasitler de geri emilimin azalması sebebiyle değişik oranlarda idrar ile atılmaktadır.

2.1.5.5 GDM PATOGENEZİ

Normal gebelik, T2DM'dekine benzer şekilde insülin direncine sebep olmaktadır. İnsülinin etkisine olan bu direnç özellikle 2. trimesterde belirginleşir ve terme kadar devam eder.

Diyabetik gebelerde perinatal morbidite ve mortalitenin artışında direkt rol oynayan etken, maternal hiperglisemidir. Maternal hiperglisemi, kolaylaştırılmış difüzyonla glukozun fetusa geçişinden dolayı, fetal hiperglisemiye yol açar. Bu duruma ikincil olarak meydana gelen fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetal büyüme ve makrozominin yanı sıra fetal akciğerde alveol tip 2 hücrelerinden sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer matürasyonunda gecikme ve respiratuvar distres sendromu (RDS) görülmesinde artışa neden olur.

İlk trimesterdeki maternal hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar anormal organogenezise yol açabilirler. Ek olarak hiperglisemi, trofoblastlardaki anjiyogenez ile ilişkili moleküllerin ekspresyonunu değiştirmektedir. IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar faktörlerin overekspresyonuna sebep olur. Bu durum ise intraüterin çevreyi olumsuz etkiler (39).

GDM'nin enerji metabolizması, anti-inflamatuvar proses, insülin direnci ve beta hücre apoptozunda görevli olan genlerin metilasyonuna sebep olduğu son yapılan

Çalışmalarda gösterilmektedir. GDM'nin bu etkileri, yaşamın ilerleyen yıllarındaki kardiyometabolik morbidite riskinin artışını açıklamaktadır (40,41).

2.1.5.6 TARAMA ve TANI

GDM için en iyi tarama yöntemi ve tanı koydurucu eşik değerler konusunda görüş birliği yoktur (12). GDM taramasının tüm gebelere ya da sadece riskli gebelere yapılması ise diğer bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir. GDM hakkında devam eden tartışmalar ileriki dönemde en iyi stratejiyi belirleme açısından güncelliğini korumaktadır.

GDM'nin taranması ve tanısı kavramlarının, kelime anlamlarına göre farklılaşmış olsa da, genellikle birbirinden ayrımı net olarak yapılamaz. GDM taraması, mantiken, riskli olarak belirlenmiş gebe gruplarında yapılmalı ve ardından tanıyı koyduracak test uygulanmalıdır. Teorik olarak tarama testi basit, ucuz, non-invaziv ve mümkün olabildiğince duyarlılığı yüksek olmalıdır. Aksine, tanı testi ise daha kompleks olup özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değerleri mümkün olabildiğince yüksek olmalıdır (42).

Tarama

Tarama amacıyla geçmişten günümüze iki farklı metod kullanılmaktadır. Bunlardan ilki klinik tarama olarak adlandırılan, risk faktörlerine göre taramayken diğeri evrensel olarak kullanılan 50 g glukoz yükleme testidir.

Amerikan Jinekologlar ve Obstetrisyenler Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG), klinik risk faktörlerine göre ya da laboratuvar testlerine göre tüm gebelerin GDM açısından taranmasını önermektedir. Ancak sadece klinik risk faktörlerine tarama yapılmasının GDM'li hastaların bir kısmını kaçıracağını bildiren yayınlar mevcuttur (43). Avalos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiç risk faktörü olmayan gebelerde % 2.7-5.4 oranında GDM görüldüğünü belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada risk faktörü bulunmayıp GDM tanısı alan gebelerde gebelik komplikasyonlarının gözlendiği bildirilmiştir (44). Bu yüzden ABD'de çoğunlukla tarama testi olarak 50 g glukoz yükleme testi kullanılmaktadır (45). Tarama zamanı olarak gebeliğin genellikle 24-28. haftaları önerilmektedir.

50 g glukoz yüklemesinde açlık gerekmemektedir ve yüklemeden 1 saat sonraki eşik değerden (140 mg/dL, riskli etnik grupta ise 130 veya 135 mg/dL) yüksek sonuçlar tarama pozitif olarak kabul edilir. Eşik değer 140 mg/dL seçilirse gebelerin % 15'i tarama pozitif olurken, 130 mg/dL eşik değerinde ise bu oran %25'e çıkmaktadır (46). Taraması pozitif çıkan gebelere GDM tanısının koyulması amacıyla 100 g 3 saatlik OGTT yapılır.

Tanı ile tarama arasında geçen zaman farkının GDM tanı ve dolayısıyla tedavisinin gecikmesi 50 g glukoz yüklemesinin negatif yönü olarak bildirilmektedir (47). Daha da endişe verici olan problem ise 50 g yüklemesi pozitif gelen gebelerin 100 g 3 saatlik OGTT'ye katılma oranlarıdır. Farklı yayınlarda taraması pozitif olan gebelerin tanı testine katılmama oranının %10 ile % 64 arasında değiştiği bildirilmektedir (48–50).

NICE 2015 yılında yayınladığı rehberde gebelerin sadece belirlenen risk faktörlerine göre taranmasını, herhangi bir risk faktörüne sahip olanlara tanı için 75 g yükleme testi yapılmasını önermektedir (Tablo 8)(3).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği'nin (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, IADPSG) önerilerine göre ise gebeliğin 24-28. haftalarında tüm gebelere GDM tarama ve tanısı için 75 g OGTT yapılması önerilmektedir. Bu OGTT, daha önce bilinen diyabeti olmayan, ilk prenatal vizitte de DM tanısı konulmayan tüm gebelere yapıldığı için tarama için ayrıca bir test önerilmemektedir ve belirlenen eşik değerler aşıldığında direk tanıyı koydurmaktadır (Tablo 5) (51).

Tablo 5. ADA'nın GDM ile ilgili önerileri

Zaman	Öneri
İlk Prenatal Vizit	Standart DM tanı kriterleri ile tanı almamış T2DM hastalarını tarayın.
24–28. Gebelik Haftası	Daha önce DM tanısı almamış gebeleri GDM için tarayın.
Postpartum 6 – 12 Hafta	GDM'li gebeleri persistant DM gelişmesi açısından gebe olmayan OGTT kriterleri ile tarayın.
GDM Öyküsü	En az 3 yılda bir prediyabet ve DM gelişimi açısından tarayın.

Tanı

Tanı kriterleri tarihsel olarak incelendiğinde, O'Sullivan ve arkadaşları 1960'lı yıllarda daha önceden bilinen diyabeti olmayan gebelerdeki hiperglisemi tedavisinin, gebeliğin komplikasyonlarında iyileşmeye neden olduğunu bildirmiştir. Gebelerdeki glukoz dağılımını gösteren araştırmalardan sonra ise, 100 g 3 saatlik OGTT'yi tanı testi olarak önermiştir. Elde edilen 4 glukoz değerinden 2'sinin eşik değer üstünde olmasının tanıyı koyduracağını bildirmiştir. OGTT esnasında kullanılması gereken eşik değerleri belirlerken annenin gelecekte diyabet olma riskini göz önünde bulundurmışlardır (52).

Gebeliğe bağılı diğerkomplikasyonların oluşum riski ise göz önünde bulundurulmamıştır (46). Bu ham eşik değerler daha kolay akılda kalması amacıyla yuvarlanmıştır ve 1970’lerde sıklıkla kullanılmıştır. Somogy - Nelson metodu ile tam kandan elde edilen bu veriler, 1979 yılında birçok laboratuvarın serum veya plazmada ölçüm yapması nedeniyle National Diabetes Data Group (NDDG) tarafından güncellenmiştir (53). Tam kan ile plazma veya serum arasındaki fark nedeniyle belirlenen kriterlerde yaklaşık % 11’lik bir artış olmuştur. 1982 yılında ise Carpenter ve Coustan, glukoz ölçümünde Somogy - Nelson metodu yerine yeni geliştirilen enzimatik ölçüm yöntemlerinin kullanılmasından dolayı ham O’Sullivan kriterlerini tekrar güncellemişlerdir (Tablo 6) (54).

1980’de uluslararası panellerde 75 g 2 saatlik OGTT’nin diyabet ve hiperglisemide tanı kriteri olarak kullanılabileceğinin bildirilmesinden sonra WHO, bu testin gebelikte de kullanılmasını önermiştir (55). WHO, GDM eşik değeri olarak normal erişkinlerde bozulmuş glukoz toleransını belirleyen açlık glukozu 100-126 mg/dL ve 2. saat glukozu 140 – 199 mg/dL, değerlerinin kullanılmasını önermiştir.

Tablo 6. Geçmişten günümüze GDM tanısında kullanılan 100 g OGTT

	Glukoz eşik değerleri mg/dL (mmol/L)			
Zaman	O’Sullivan orjinal değerleri (tam kan, Somogy-Nelson)	Yuvarlanmış O’Sullivan değerleri	NDDG modifikasyonu (plazma)	Carpenter ve Coustan modifikasyonu (plazma, glukoz oksidaz)
Açlık	90 (5.00)	90 (5.00)	105 (5.83)	95 (5.27)
1. saat	165 (9.16)	165 (9.16)	190 (10.55)	180 (9.99)
2.saat	143 (7.94)	145 (8.05)	165 (9.16)	155 (8.60)
3.saat	127 (7.05)	125 (6.94)	145 (8.05)	140 (7.77)

Farklı eşik değerler kullanımından dolayı dünya çapında GDM prevalansının karşılaştırması imkansız hale gelmiştir. 75 g OGTT’nin kullanımı gebe olmayan bireyler için dünya çapında kabul edilmişken, gebelikte kullanılan glukoz yüklemeleri farklılık göstermektedir (50 g, 75 g, 100 g).

Özellikle OGTT’de belirlenen eşik değerlerin gebelikte meydana gelebilecek komplikasyonlarla ilişkili olmamasından dolayı Gebelikte Hiperglisemi ve Olumsuz Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) çalışması

düzenlemiştir. 2008 yılında sonlanan HAPO çalışması, çok uluslu (9 farklı ülke, 14 farklı merkez), multikültürel, etnik olarak farklı popülasyonlardan 25.000 gebe kadının dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Amacı 75 g OGTT’de elde edilen açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması olmuştur.

Bu çalışmada, 24–28. haftalardaki hipergliseminin anne, fetüs ve yenidoğan için komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir. 75 g OGTT esnasında elde edilen her üç plazma glukoz değerinin gebeliğin istenmeyen primer komplikasyonları (makrozomi, fetal hiperinsülinemi, klinik neonatal hipoglisemi ve sezeryan oranları) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine her üç plazma glukoz değeri gebeliğin istenmeyen sekonder komplikasyonları olan preeklampsi, neonatal yağ dokusu, preterm eylem ve yenidoğan yoğunbakım ünitesi ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur. Komplikasyon riskinin maternal glisemi ile orantılı olarak devamlılık gösterdiği, hatta daha önce gebelik için normal sınırlar içinde kabul edilen glukoz değerlerinde de bu komplikasyonların gelişme riskinin bulunduğu bildirilmiştir (56). Komplikasyonların gelişimini öngörmede tek bir glukoz değerinin yeterli olması arzu edilse de, OGTT esnasında elde edilen her üç glukoz değerinin bağımsız olarak istenmeyen gebelik çıktıları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmadan elde edilen bu sonuçlar, GDM tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır (12).

IADPSG, HAPO çalışmasında elde edilen sonuçların klinikte kullanımının tartışılması amacıyla bir konferans düzenlemiştir. GDM tanısı için kullanılacak eşik değerlerin, makrozomi, neonatal yağ dokusu (cilt kıvrım kalınlığı) ve fetal insülinemi için popülasyonun ortalamasına göre odds ratio oranı 1.75’e denk gelen glukoz değerlerinin kullanılmasını önermiştir. Buna göre 75 g OGTT esnasında;

- ❖ **Açlık glukozu ≥ 92 mg/dL**
- ❖ **1. saat glukoz ≥ 180 mg/dL**
- ❖ **2. saat glukoz ≥ 153 mg/dL**

eşik değerlerinden herhangi birinin varlığı GDM tanısı için yeterli olmaktadır. Belirtilen eşik değerler Carpenter ve Coustan’ın belirlediği eşik değerlerden çok az farklı olsa da, tek bir eşik değerin tanı için yeterli olması ABD’de GDM prevalansını %7’den %18’e çıkarmıştır. Panelde IADPSG ayrıca glukoz ölçümünde serum veya plazma kullanılabileceğini ve ölçüm yönteminin enzimatik olmasını önermektedir (46).

ADA 2011 yılındaki yayınladığı klinik uygulama rehberinde, GDM tanısı için IADPSG'nin belirlediği eşik değerlerin kullanılması gerektiğini bildirmiştir. Yine WHO da bu değerlerin kullanımını önermiştir.

ACOG, IADPSG kriterleri ile sayısı artan GDM'li gebelere yapılacak terapötik müdahaleler hakkında randomize kontrollü çalışmalar bulunmadığını bildirmiştir. 2013 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) düzenlediği konferansta 75 g OGTT kriterlerinin anne ve bebek sağlığı açısından klinik olarak iyileşme sağladığına dair ortada bir kanıt olmadığı gibi bu kriterlerin kullanımının sağlık harcamalarında aşırı artışa neden olacağını bildirmiştir (57). Konferansta tanı amacıyla 100 g OGTT yaklaşımının kullanılmaya devam edilmesi yönünde önerilerde bulunulmuştur. ACOG da bu önerileri desteklemiş ve GDM için tanı kriterleri ve test yaklaşımı değişecekse, önceden bu değişimin etkilerinin belirlenmiş olması gerektiğini savunmuştur (45). Bunun üzerine ADA 2014 yılında yayınladığı klinik uygulama rehberinde GDM tanısı için 75 g OGTT'nin yanında bu konferansın önerilerini de dikkate alarak tanı için 100 g OGTT yaklaşımının da kullanılabileceğini bildirmiştir (Tablo 8) (12).

2015 yılında ise NICE 75 g OGTT'nin tanı testi olarak kullanılmasını önerirken farklı eşik değerler önermiştir. Açlık için 100 mg/dL sınır olarak önerilirken, 2. saat için 140 mg/dL önerilmiştir. 1. saat glukoz ölçümünü ise önermemiştir (3).

GDM tarama ve tanısı, ADA 2015 önerilerine göre, iki farklı strateji ile gerçekleştirilebilmektedir (Tablo 7):

1. 75 gr OGTT ile tek basamak
2. 50 gr ve 100 gr OGTT ile iki basamak

Farklı tanı kriterleri kullanımı, maternal hiperglisemi ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan maternal ve fetal risklerin farklı bulunmasına sebep olacaktır.

2.1.5.6.1 TEK BASAMAKLI STRATEJİ

IADPSG'nin önerilerine dayanarak, 2011 yılında ADA daha önceden bilinen diyabeti olmayan tüm gebelere 24–28. haftalarda 75 g OGTT yapılması gerektiğini açıklamıştır. HAPO çalışmasının sonucunda, daha önce belirlenen eşik değerlerin gebelik sonrasında DM gelişim riskine göre belirlendiğini ve perinatal risk artışını yansıtmadığı gösterilmiştir. Eşik değerler HAPO çalışması sonuçları temel alınarak, açlık, 1. saat, 2. saat ortalama glukoz değerlerinden belirlenmiştir. Bu 3 ölçüm değerinden sadece birinin yüksekliğinde GDM tanısı konulması sonucunda GDM insidansı %5-6'dan %15-20'lere çıkmıştır. ADA, GDM insidansındaki artışın maliyetlere yük bindireceğini,

tıbbi altyapının daha sık kullanılacağını kabul etmekle birlikte, dünya çapında endişe verici düzeylere çıkan obezite ve diyabet oranlarının gebe ve çocuk sağlığını etkilememesi amacıyla tanı kriterlerindeki değişikliği önermiştir (12).

Daha önce kullanılan GDM tanı kriterlerine göre ılımlı hiperglisemisi olan gebelere verilen tedavinin gestasyonel yaşa göre büyük bebek (Large for Gestational Age, LGA) ve preeklampsi düzeylerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (58,59). Ayrıca IADPSG'nin önerdiği eşik değerler ile örtüşen glukoz değerlerinin kullanıldığı iki farklı kontrollü randomize çalışmada hafif GDM tanısı konulan gebelerin % 80-90'ının sadece yaşam tarzındaki değişiklik ile tedavi edilebildiği kanıtlanmıştır (12).

Tablo 7. GDM tarama ve tanısı, ADA 2015'e göre

TEK BASAMAKLI STRATEJİ		İKİ BASAMAKLI STRATEJİ		
24-28. hafta gebelik				
En az 8 saat açlık sonrası 75 g OGTT uygulanmalıdır.		1.BASAMAK		
		Açlık gerektirmeyen 50 g Glukoz yüklemesi		
	75 gr OGTT	1. saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)* ise 100 gr OGTT uygulanır.		
AÇLIK	≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)	*Yüksek riskli etnik gruplarda ACOG 135 mg/dL (7.5 mmol/L), bazı uzmanlar 130 mg/dL (7.2 mmol/L) değerini eşik değer olarak önermektedir.		
1.SAAT	≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)			
2.SAAT	≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)			
Herhangi bir plazma glukoz değerinin varlığı GDM tanısını koydurur.		2. BASAMAK		
		Açlıkta uygulanan 100 gr OGTT		
			Carpenter Coustan	NDDG
		AÇLIK	≥ 95 mg/dL	≥ 105 mg/dL
		1.SAAT	≥ 180 mg/dL	≥ 190 mg/dL
		2.SAAT	≥ 155 mg/dL	≥ 165 mg/dL
		3.SAAT	≥ 140 mg/dL	≥ 145 mg/dL
		Tanı 4 plazma glukoz değerinden (açlık, 1. saat, 2. saat, 3. saat) 2 veya daha fazlasının mevcut olması ile konur.		

2.1.5.6.2 İKİ BASAMAKLI STRATEJİ

2013 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, NIH) tarafından GDM tanısında konsensüs geliştirmek amacıyla düzenlenen konferansta, iki

aşamalı yaklaşımın GDM tanısı için kullanılması önerilmiştir. Bu yaklaşıma göre tarama amacıyla yapılan 1 saatlik 50 g glukoz yüklemesi pozitif çıkan gebelere, tanı amacıyla 3 saatlik 100 g OGTT yapılması gerekmektedir.

Tek basamaklı stratejinin faydalarını gösteren klinik çalışmaların yetersiz olması, ayrıca IADPSG'nin önerdiği eşik değerler ile oluşacak çok sayıda GDM'li gebenin getireceği maddi ve tıbbi iş yükünün olası negatif sonuçları, NIH panelinin karar verme sürecinde önem verdiği faktörler olarak gösterilmiştir. 50 g glukoz yüklemesinin açlık gerektirmemesi birçok gebenin kolaylıkla uyum sağlayabileceği bir durum olduğu belirtilirken, bu yaklaşıma göre daha yüksek eşik değerler ile belirlenen maternal hiperglisemi tedavisinin makrozomi, omuz distosisi ve LGA oranlarını düşüreceği bildirilmiştir (60).

ACOG 2013 yılında güncellediği klinik uygulama rehberinde 2 basamaklı stratejinin kullanımını önermiştir (45).

DEÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde GDM tarama ve tanısı için ADA'nın önerdiği tek basamaklı strateji kullanılmaktadır.

2.1.5.7 DİYABETİN ANNE VE FETÜSTE OLUŞTURDUĞU RİSKLER

2.1.5.7.1 MATERNAL KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel DM'li gebeler preterm doğum, infeksiyöz komplikasyonlar, amnion sıvı anormallikleri ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. GDM ve özellikle aşikar (overt) diyabeti olan gebeler DM'nin akut ve kronik komplikasyonları açısından da risk altındadır. Akut komplikasyonlar hipoglisemi ve ketoasidozdur. Kronik komplikasyonlar ise nöropati, retinopati, nefropatidir. Yine GDM'li gebelerde primer sezaryen doğum oranları da artmıştır (61).

2.1.5.7.1.1 PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olmasının yanısıra 24 saatlik idrarda >300 mg proteinüri veya en az 6 saat arayla bakılan idrar stripinde 1 pozitif proteinüri görülmesidir (61). Diyabet ile komplike gebeliklerde preeklampsi sıklığı 2-3 kat artmıştır. Preeklampsi diyabetik gebelerde perinatal mortalite oranının 20 kat arttığı bildirilmiştir (62).

2.1.5.7.1.2 POLİHİDRAMNİOS

Özellikle kötü glisemik kontrolü olan diyabetik gebelerde gözlenir. Diyabeti olmayan gebelerle karşılaştırıldığında, polihidramnios insidansının 30 kat arttığı görülmüştür. Maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperglisemi ve fetal glukozürinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir (63). Preterm eylem, erken membran rüptürü, kordon sarkması veya ablasyo plasenta riskini artırır.

2.1.5.7.1.3 PRETERM DOĞUM

Gebeliğin 37. haftasından önce görülen doğumdur. Aşıkâr diyabeti olan gebelerde preterm doğum riski arttığı gibi, 75 g OGTT'de 1. ve 2. saat glukoz değerlerinin preterm eylem ile ilişkili olduğu HAPO çalışmasında gösterilmiştir (56). Ayrıca diyabete bağlı gelişen komplikasyonlar da erken doğuma sebep olabilmektedir (61).

2.1.5.7.1.4 ÜRİNER ENFEKSİYONLAR

Gebelikte artan glomerül filtrasyon hızına bağlı olarak yaklaşık 300 mg/gün glukozüri normal olarak kabul edilir. Diyabetik gebelerde bu oran daha da artmıştır. Hormonal etkilerle idrar yollarında meydana gelen dilatasyon, glukoz içeriği fazla olan idrarın retansiyonuna yol açar. Bu durum bakteri kolonizasyonu için yatkınlık meydana getirir. Diyabetli gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri gözlenir ve bunların dörtte birinde pyelonefrit ortaya çıkar.

Gebelik esnasında insülin ihtiyacı duyulan GDM'de stres üriner inkontinans ve mikst üriner inkontinans oranlarının arttığı gösterilmiştir (64). Ayrıca premenapozal kadınlarda, GDM öyküsünün overaktif mesane ile ilişkili olduğu saptanmıştır (65). Yine GDM'nin uzun dönemde annede meydana gelen T2DM gelişimi ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

2.1.5.7.2 FETAL KOMPLİKASYONLAR

Gestasyonel diyabette aşıkâr diyabetten farklı olarak fetal anomali insidansı artmamıştır. Aşıkâr diyabetli gebelerde fetal ölüm riski daha yüksek iken, diyetle tedavi edilen postprandial hiperglisemili gebelerde bu tehlike o kadar belirgin değildir. Bunun aksine yüksek açlık kan şekeri olan gebelerde, gebelik öncesi diyabeti olan gebelerdekine benzer şekilde açıklanamayan ölü doğum oranları artmıştır (67,68).

2.1.5.7.2.1 MAKROZOMİ VE LGA

Makrozomi gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 g üzerindeki fetüsü tanımlar. LGA (large for gestasyonel age) ise doğum kilosunun gebelik haftasına göre 90. persentilin üstünde olmasıdır (69). Makrozomik bebeklerde tipik olarak fetal iskelet

sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin bebekleriyle karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremité cilt altı kalınlığı artmıştır. Diyabetik anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (70).

Makrozomi gelişimindeki ana unsur maternal hiperglisemiye bağı fetal hiperglisemi ve buna cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemidir. Diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinin kord kanında, serumunda ve amniyon sıvısında, benzer doğum haftasında doğum yapanlara oranla hiperinsülinizmin kanıtı olarak yüksek C-peptid düzeyleri saptanmaktadır. Karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokular insüline duyarlı oldukları için hipertrofi ve hiperplaziye uğrarlar.

HAPO çalışmasında da kord kanındaki yüksek C-peptid düzeyleri ve LGA'nın OGTT esnasındaki hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56).

2.1.5.7.2.2 DOĞUM YARALANMALARI

Omuz takılması ve brakial pleksus yaralanmalarını içeren doğum yaralanmalarına diyabetik annelerin makrozomik bebeklerinde daha sık rastlanmaktadır. Omuz distosilerinin yarısı normal kilolu bebeklerin doğumu sırasında oluşmakla beraber 4000 g üstünde insidans 10 kat artmaktadır.

2.1.5.7.2.3 OPERATİF DOĞUMLAR

Maternal diyabet, makrozomi gibi komplikasyonlar nedeniyle sezaryen ile doğum için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. 75 g OGTT esnasında elde edilen her 3 glukoz değeriyle sezaryen doğum arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir (56).

2.1.5.7.3 YENİDOĞAN DÖNEMİNDEKİ KOMPLİKASYONLAR

2.1.5.7.3.1 HIPOGLİSEMİ

Term bir infantın plazma glukoz seviyesinin 35 mg/dL, preterm infantın ise 25 mg/dL'nin altına inmesi olarak tanımlanır. Doğumdan sonra transplasental glukoz kaynağı kesilince hipoglisemi ortaya çıkar. Diyabetli annelerin bebeklerinin %25-40 kadarında yaşamın ilk saatlerinde hipoglisemi görülür. Gebelik boyunca kötü maternal glisemi kontrolü neonatal hipoglisemi riskini artırır (56,71).

2.1.5.7.3.2 HİPERBİLİRUBİNEMİ

Yenidoğan hiperbilirubinemisi diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık %25'inde, normal popülasyonun iki katı sıklıkta görülür. Hiperbilirubinemiye artmış preterm doğum

oranları ve polisitemi nedeniyle daha sık rastlanmaktadır. Özellikle OGTT esnasındaki 1. ve 2. saat glukoz değerlerinin hiperbilirubinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (56)

2.1.5.7.3.3 HİPOKALSEMİ

Serum kalsiyum düzeyinin <7 mg/dL'nin altında olmasıdır. Diyabetik anne bebeklerinde sık karşılaşılan bu problem glisemik kontrolü iyi olan annelerin bebeklerinde daha nadir gözlemlenmektedir (72).

2.1.5.7.3.4 RESPIRATUVAR DİSTRESS SENDROMU (RDS)

Normal gebeliklerin %99 unda 37. gebelik haftasına kadar fetal akciğer matürasyonu tamamlanmış olur. Diyabetik gebeliklerde ise 38 haftadan önce akciğer matürasyonunun tamamlandığından emin olunamaz (70). Akciğer maturasyonundaki gecikmeden hiperglisemi ve hiperinsulineminin sorumlu olduğu; insulinin, glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek sürfaktan yapımını olumsuz yönde etkilediği düşünülmektedir.

Diyabetik annelerin bebeklerinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinin kullanımı artmıştır. En çok yoğun bakım ihtiyacı olan komplikasyonların hipoglisemi ve RDS olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada bilinen T2DM'si olan gebelerin bebeklerinde %40, GDM'li annelerin bebeklerinde ise %29 oranında Yoğun Bakım Ünitesinin kullanılmasına ihtiyaç duyulmuştur (73). HAPO çalışmasına katılan gebelerde OGTT esnasında elde edilen 1. ve 2. saat glukoz değerlerinin yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (22).

Gebelik esnasındaki hipergliseminin çocuğun ilerleyen yıllarda karşılaşacağı metabolik olaylar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çocukluk çağındaki kan basınçları karşılaştırıldığında diyabetik anne çocuklarında sistolik kan basıncının daha yüksek olduğu bulunmuştur (74).

2.1.5.8 GDM TAKİBİ ve TEDAVİ

2005 yılında gebelerde yapılan Avustralya Karbohidrat İntoleransı Çalışmasında tedavinin birçok komplikasyonda anlamlı olarak azalma sağladığı bildirilmiştir (58). Yine 2009 yılında hafif GDM'si olan gebelere verilen tedavinin neonatal hipoglisemi, artmış umbilikal kord C-peptid düzeyleri ve doğum travması gibi komplikasyonların görülme sıklığını anlamlı olarak düşürmemesine rağmen, LGA, makrozomi, neonatal yağ kütlesi, sezaryen oranı, omuz distosisi ve gebeliğin hipertansif bozuklukları gibi komplikasyonlarda anlamlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir (59). Bu sebeplerden dolayı

ACOG, anne ve bebek sağlığı açısından GDM tanısı alan gebelerin diyetle ve gerek olduğu takdirde insülin ile tedavi olması gerektiğini bildirmektedir (45).

Diyetin %50-60 oranında karbohidratlardan oluşmasının kilo alımına ve postprandiyal hiperglisemiye sebep olduğu bilinmektedir. Bu yüzden GDM'li gebelerin diyetinin yaklaşık olarak %33-40 oranında karbohidrat, %20 oranında protein ve %40 oranında yağ içermesi önerilmektedir (75). Yine diyetle postprandiyal hipergliseminin önlenmesi için basit karbohidratlar yerine kompleks karbohidratların tercih edilmesi önerilmektedir. Klinik uygulamalarda postprandiyal hipergliseminin fluktuasyonlarını engellemek için GDM'li gebelere 3 ana öğün ve 2 ara öğün önerilmektedir (45).

GDM tanısı almış gebelerin glisemik düzeylerinin sıkı bir şekilde kontrol altında tutulması gerekmektedir. Glisemik durumun takibinde ise evde kan glukozu takibi (self monitoring blood glucose, SMBG) yöntemi kullanılmaktadır. SMBG sıklığı hakkında genel kabul gören uygulama ise sabah açlık ve her öğünden sonra 1. veya 2. saat glukoz düzeylerinin ölçümü olmak üzere günde toplam 4 ölçüm yapılmasıdır. Glukoz düzeyleri istenen seviyelerde giden gebelerde bu ölçüm sıklığı modifiye edilebilmektedir (45). ADA ve ACOG makrozomi riskinin azalması amacıyla, postprandiyal 1. saat için glukoz hedefi olarak 140 mg/dL'nin kullanılmasını önerirken, postprandiyal 2. saat için ise 120 mg/dL'nin kullanılmasını önermektedir (45).

Fetal makrozomi ve diğer morbiditelerin gelişimi açısından postprandiyal hiperglisemi düzeylerinin açlık glukoz düzeylerine göre daha belirleyici olmasından dolayı, açlık glukoz düzeylerine göre farmakolojik tedavi verilmemesi önerilmektedir (45). Randomize kontrollü bir çalışmada GDM takip ve tedavisinin yönetiminde postprandiyal 1. saat glukoz değerlerinin kullanılmasının daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı, LGA oranlarında azalmaya sebep olduğu ve sefalopelvik uyumsuzluk nedeniyle uygulanan sezaryen oranlarını azalttığı bildirilmiştir (76).

IADPSG GDM tanısı için, gelecekte OGTT'nin yerini alabilecek daha basit ve daha maliyet-etkin stratejilerin geliştirilebileceğini öngörmektedir. HAPO çalışmasında açlık plazma glukozunun 80 mg/dL'nin altında olmasının gebelik komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir. Ancak açlık plazma glukozunun GDM komplikasyonları açısından çok düşük risk grubunun ayrımlanmasında kullanılması için ileri çalışmalara gerek olduğu bildirilmiştir (77).

IADPSG, HAPO çalışmasında elde edilen HbA1c sonuçlarının farklı popölasyonlarda denenmesini ve HbA1c'den daha kısa süreli glisemik durumu gösteren

belirteçlerin de risk gruplarının belirlenmesi amacıyla kullanılabileceğini öngörmektedir (77).

Biz de çalışmamızda, HbA1c ve ondan daha kısa süreli glisemik durumu yansıtan 1,5-Anhidroglusitol ile Glike Albumin düzeylerinin GDM'deki yerini araştırmayı planladık.

Tablo 8. GDM Tarama ve Tanısı (Güncel Uygulamalar)

	IADPSG (ADA, WHO)	NIH (ACOG, ADA)			NICE
Taranacak Popülasyon	Tüm gebeler	Tüm gebeler			Sadece risk faktörü olan gebeler
GDM Tarama Testi	Tarama ve tanı aynı test ile (75 g OGTT)	Risk faktörleri veya 50 g glukoz yüklemesi* *ABD'de %95 oranında kullanılmaktadır.			→BMI > 30kg / m ² →≥4500kg bebek doğurma öyküsü →GDM öyküsü →1.derece akrabalarda DM öyküsü →DM'nin sık görüldüğü etnik köken
GDM Tanı Testi ve Zamanı	75 g OGTT 24-28. hafta	100 g OGTT 24-28. Hafta →Risk faktörleri mevcutsa daha erken tarama önerilir.			75 g OGTT → GDM öyküsü olanlar 16–18. hafta → Diğer risk faktörleri 24-28. hafta
GDM Tanı Kriterleri	Açlık ≥92 mg/dL 1.saat ≥180 mg/dL 2.saat≥153 mg/dL		Carpenter Coustan	NDDG	Açlık ≥100 mg/dL 2.saat≥140 mg/dL
		AÇLIK	≥95 mg/dL	≥105 mg/dL	
		1.SAAT	≥180 mg/dL	≥190 mg/dL	
		2.SAAT	≥155 mg/dL	≥165 mg/dL	
		3.SAAT	≥140 mg/dL	≥145 mg/dL	
Gerekli kriter sayısı	Tek eşik değerini aşılması yeterli	2 veya daha fazla eşik değerini aşılması yeterli			Tek eşik değerini aşılması yeterli
IADPSG: International Association of The Diabetes and Pregnancy Study Group, ADA: American Diabetes Association, WHO: World Health Organization, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists, NICE: National Institute for Clinical Excellence					

2.1.6 HbA1c

2.1.6.1 TANIM

Hemoglobin (Hb); eritrositlerde bulunan, oksijen taşınmasında görev yapan kabaca küresel bir proteindir. Erişkin hemoglobininin %97'si HbA, %2'si HbA2, yaklaşık %1'i HbF'dir. HbA; 2 alfa, 2 beta globin zincirinden oluşur.

Hemoglobin, enzimatik olmayan glikozillenmeye uğrayan proteinlerden birisidir. Glikasyon, proteinlerin amino gruplarına şeker kalıntısının non-enzimatik yol ile eklenmesiyle oluşur. HbA molekülünde çeşitli glikasyon bölgeleri bulunmaktadır. Glukozun büyük bir kısmı β -zincirindeki N-terminal valin rezidülerine bağlanmaktadır. Hb'nin glikozilasyonu yavaş gerçekleşmekte ve eritrositlerin yaşam süreleri boyunca devam etmektedir.

HbA, yüklerine göre farklı komponentlerine ayrılabilir. Bunlardan biri HbA1'dir (78). HbA1, normal yetişkin hemoglobininin karbonhidrat bağlanmış şeklidir ve HbA1a, HbA1b, HbA1c'nin toplamından oluşur. HbA1, HbA'ya göre daha negatif yüklüdür ve katyon değişim kromatografisinde kolondan daha erken ayrılır. HbA1 kolondan ayrılma sırasına göre HbA1a1, HbA1a2, HbA1b ve HbA1c olarak ayrılır. Hemoglobin A1c (HbA1c); HbA1'in %80'nini oluşturan en önemli kısmıdır (79).

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Çalışma Grubu HbA1c'yi, Hb A'nın tetramerik molekülünün β zincirindeki N-terminal valinlerinin ve lizin rezidülerinin geri dönüşümsüz olarak glikozillenmesi olarak tanımlamıştır.

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c), non-enzimatik olarak 2 reaksiyonda oluşur. İlk reaksiyon hızlı, geri dönüşümlü ve glukoz konsantrasyonlarına bağımlı olup sonuçta labil aldimin veya Schiff bazını oluşturur. Zaman geçtikçe aldimin yavaşça Amadori düzenlenmesine uğrar ve stabil bir ketoamin olan Glikozillenmiş Hemoglobin ortaya çıkar (Şekil 1). Birçok HbA1c testinde diyetten etkilenen labil form yerine stabil olan ketoamin düzeyleri ölçülür (80).

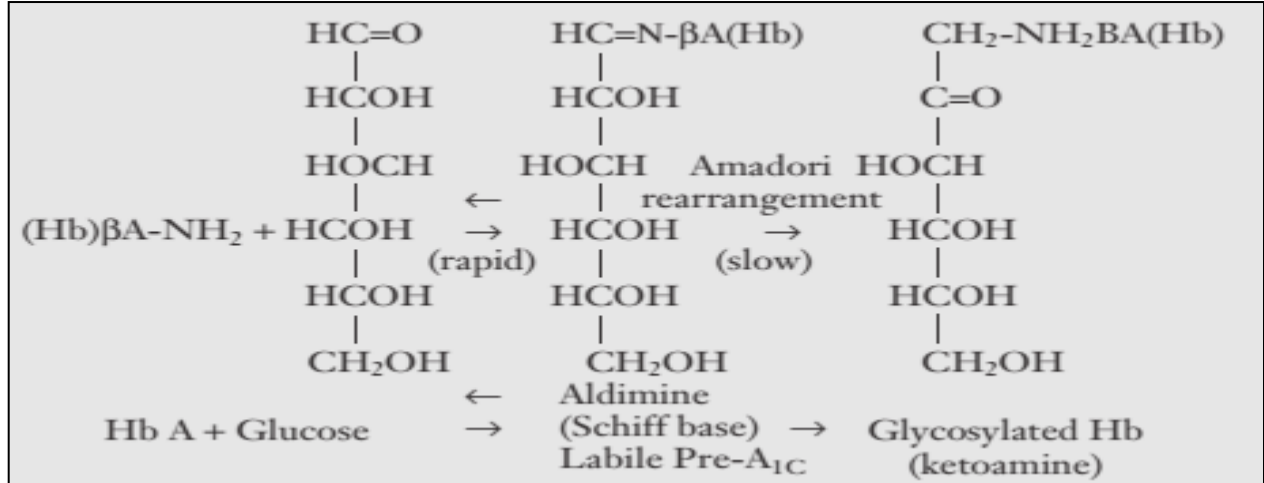
HbA1c geçmiş 2-4 aylık döneme ait ortalama glukoz düzeyleri hakkında bilgi sağlar. Eritrositlerin yarı ömrünün yaklaşık 120 gün olmasına rağmen, HbA1c düzeylerini belirlemede genç eritrositler yaşlılara oranla daha fazla katkıda bulunur. Glikozillenmiş Hemoglobininin %50'si son 1 aylık ortalama glukoz tarafından belirlenirken, %75'i son 2 aylık glukoz değerleri tarafından belirlenir (81).

Monnier ve ark. glukoz düzeyleri kontrol altında olan T2DM'lilerde yaptıkları çalışmada HbA1c düzeylerinin daha çok postprandiyal glukoz tarafından etkilendiğini,

diyabetik kontrolün bozulduğu durumlarda açlık glukozunun da HbA1c düzeylerini etkilediğini göstermiştir (82).

2.1.6.1 GLİKOZİLLENMİŞ Hb'nin KULLANIM ve STANDARDİZASYONU

HbA1c, günümüzde diyabetik hastalarda glisemik kontrolün göstergesi olarak altın standart kabul edilen ve aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskini gösteren bir parametredir. Dünya çapında yaşanan standardizasyon sorunları HbA1c'nin uzun bir süre tanı kriteri olarak kullanılmasına engel olmuştur.



Şekil 1. HbA1c (Glikozillenmiş Hemoglobin) oluşumu

1993 yılında Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT) HbA1c ile diyabet komplikasyonları arasında ilişki olduğunu doğrulamıştır. Yine verilen tedavi sonucunda düşen HbA1c düzeylerinin komplikasyon riskini de azalttığı gösterilmiştir (83).

1995 yılında Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry, IFCC) ve 1996 yılında ABD'de Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) tarafından HbA1c standardizasyonu için çalışma başlatılmıştır (84). Aynı dönemde Japonya ve İsveç'te standardizasyon çalışmalarına başlamıştır.

IFCC 2001 yılında kabul edilen, HbA1c'ye spesifik standartların kullanıldığı, bir referans metod geliştirmiştir. İnsan kanından HbA1c ve non-glikozile hemoglobin izole edilip primer referans materyal elde edilmiş ve referans metodun primer kalibrasyonunda kullanılmıştır. Referans metotta, hemoglobinin endoproteinaz Glu-C enzimi ile inkübasyonu sonucu beta zincirin N-terminalinden hekzapeptidler elde edilirken, HPLC ile glike ve nonglike hekzapeptidlerin ayrımı sağlanarak, kütle spektrometrisi veya

kapiller elektroforez ile de kantitasyonu sağlanmaktadır. Sekonder referans materyaller ise üretici firma metotlarının kalibrasyonunda kullanılmaktadır.

NGSP programında, HbA1c ile diyabetin kronik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi gösteren 1993 yılındaki DCCT çalışmasında kullanılan yöntemin standardize edilip geliştirilmesi amaçlanmıştır (85).

NGSP ayrıca Amerikan Klinik Kimya Birliği (American Association for Clinical Chemistry, AACC) ve Amerikan Patologlar Cemiyeti (College of American Pathologists CAP) ile birlikte üretici firmalar ve laboratuvarların metodlarının kalibre edilmesi ve sertifikasyon işlemlerini yürütmektedir.

Standardizasyon işlemlerinin başarılı olduğuna kanaat getirilmesinden sonra, 2009 yılında ADA, IDF ve Avrupa Diyabet Araştırma Grubu (European Association for the Study of Diabetes, EASD) HbA1c'nin DM tanı kriteri olarak kullanılmasını önermişlerdir. 2010 yılında ise ADA, kullanılan yöntemin NGSP sertifikası olması ve DCCT referans yöntemine göre standardize ve izlenebilir olması koşulu ile tanı kriterlerini güncelleyerek HbA1c'yi de bu kriterlere dahil etmiştir (86).

2.1.6.1.1 TANI AMAÇLI KULLANIMI

HbA1c değerinin ≥ 6.5 veya 48 mmol/mol olması hastaya diyabet tanısı koydurmaktadır. HbA1c ölçümünü yaptırmak için hastanın aç olmasının gerekmemesi, preanalitik stabilitesinin yüksek olması, hastalık ve stres kaynaklı oluşabilecek değişimlerin çok düşük olması sebebiyle DM tanısının konulmasında açlık plazma glukozu ve OGTT'den daha avantajlı görülmektedir. Ancak maliyetinin yüksek olması, gelişmekte olan ülkelerde kullanılabilirliğinin kısıtlı olması ve bazı kişilerde HbA1c ile ortalama glukoz arasındaki korelasyonun tam olmaması avantajlarını dengelemektedir. Tanı amaçlı kullanımı açısından yaş, ırk/etnik köken, anemi/hemoglobinopati mevcudiyeti dikkate alınarak kullanılması önerilmektedir (12).

Epidemiyolojik çalışmalar HbA1c kullanımının sadece erişkinlerde kullanımı çerçevesinde yoğunlaşmıştır. Bu yüzden çocuk ve adölesanlarda DM tanısı için HbA1c kullanımı konusundaki bilgiler tam net değildir (87).

HbA1c düzeyleri farklı ırk/etnik kökenli hastalarda varyasyon gösterebilir. Benzer açlık ve tokluk glukoz değerlerinde Afrika kökenli Amerikalılarda HbA1c değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada açlık glukozlarına göre değerlendirildiğinde Afrika kökenli Amerikalıların HbA1c, fruktozamin ve gliko albümin değerlerinin daha yüksek, 1,5-AG değerlerinin ise daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Özellikle postprandiyal glukoz yükün bu ırkta daha yüksek olmasının buna sebep olabileceği bildirilmiştir (88).

Bazı anemi ve hemoglobinopatilerde HbA1c değerlerinin yorumlanması sorunlu olabilmektedir. Demir eksikliği durumlarında, anemiden bağımsız olarak, HbA1c değerlerinin arttığı bildirilmiştir (89). Glukoz değerleri ile uyumlu olmayan HbA1c değerleri ile karşılaşıldığında, kırmızı hücre turnoverini arttıran hemoliz ve kan kaybı gibi durumlar ile varyant hemoglobinlerin varlığı açısından dikkatli olunmalıdır.

2.1.6.1.2 TAKİP AMAÇLI KULLANIMI

Diyabetli hastalarda HbA1c değerlerinin <7 olmasının mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir (12).

Diyabet komplikasyonlarının oluşumu açısından kuvvetli bir öngörü sağlar. Bu yüzden diyabetik hastaların takibinde, glisemik düzeyi stabil seyredenlerde senede en az 2, tedavi değişikliği yapılanlarda ve hedef değerlere ulaşamayanlarda 4 kez ölçüm yapılması önerilmektedir.

HbA1c hipoglisemi ve glisemik varyasyon hakkında bilgi sağlayamamaktadır. Böyle durumlarda özellikle evde kan glukozu takibi (SMBG) ile HbA1c'nin birlikte kullanımı önerilmektedir.

Gebelikte meydana gelen eritrosit turnoverindeki değişiklik nedeniyle, gebelik anındaki diyabet tanısının HbA1c ile konulmasının sakıncalı olabileceği bildirilmiştir (90). Önceden var olan diyabeti olan gebelerde HbA1c düzeylerinin gebelikteki konjenital malformasyon, makrozomi ve düşük görülmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte HbA1c ve fruktozamin düzeylerinin gestasyonel diyabet ile normal glukoz toleransına sahip gebeliği yeterince ayırt edemediği bildirilmiştir (91).

HAPO çalışmasında OGTT ile elde edilen glukoz değerlerinin, özellikle açlık olmak üzere, HbA1c ile korele olduğu gösterilmiştir(61).

2.1.6.2 ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

HbA1c ölçümü açlık gerektirmeyen, gün içi herhangi zamanda yapılabilen, stabil ve tekrarlanabilirliği iyi olan bir testtir. Son yıllarda çok sayıda glikohemoglobin ölçüm yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemler, glikozile hemoglobin ile non-glikozile hemoglobin arasındaki yük farkına dayalı olanlar; (katyon değiştirici likit kromatografi, elektroforez ve izoelektrik fokuslama), yapısal farka dayalı olanlar; (boronat affinite kromatografisi ve

immunoassayler) ya da kimyasal farka dayalı olanlar (elektrosprey kütle spektrometrisi) şeklinde sıralanabilir.

2.1.7 1,5-ANHİDROGLUSİTOL (1,5-AG)

2.1.7.1 TANIM

Diğer glisemik belirteçlerin aksine serumdaki düzeyinin düşüklüğünün hiperglisemiyi yansıttığı bu belirteç, yaklaşık 2 haftalık glisemik durum hakkında bilgi vermektedir.

1,5-AG, doğal olarak meydana gelen bir monosakkarittir ve D-glukoz ile C-1 hidroksil grubu hariç, yapısal olarak özdeşdir. Kapalı piran halkalı yapısı metabolik olarak stabil olmasını sağlamaktadır. İlk olarak Polygala Senega adlı bitkide 1888 yılında bulunmuştur. 1972 yılında kandan, 1973 yılında ise BOS'tan elde edilmiştir (92).

Vücuttaki havuzu sürekli olarak 500–1,000 mg düzeyinde korunur. Esas olarak, 4.4 mg/gün olmak üzere, diyet kaynaklı olarak alınır. De novo sentezi, 0.4–0.5 mg/gün olmak üzere, daha nadirdir. Metabolik olarak inert olan bu maddenin vücuttan tek atılım yolu böbrekler ile olmaktadır (93). Sağlıklı kişilerde tamamına yakını (%99.9) renal proksimal tubulden sodyum glukoz ko-transporter (SGLT) ile aktif olarak reabsorbe edilir (94).

1,5-AG günlük yiyeceklerimizde sıklıkla bulunmaktadır. En çok soya fasulyesinde olmak üzere, ekmek, pirinç, erişte ve buğdayda bulunmaktadır. Daha düşük miktarlarda et, meyve, sebze ve süt ürünlerinde de bulunmaktadır (93).

Glukoz atılımı için renal eşik değeri aşıldığında, glukoz geri emilimiyle ilgili tubuler bölgelerin doygunluğa ulaştığı ve 1,5-AG'nin geri emilimi için çok az transporter kaldığı bildirilmektedir. Bu nedenle hiperglisemi varlığında 1,5-AG idrara atıldığından serum düzeyleri düşüş göstermektedir (95).

Glukoz için renal eşik değeri aşıldığında yani hiperglisemi varlığında, glukoz ve 1,5-AG geri emilim için yarışır. Bunun sonucu olarak 1,5-AG'nin geri emilimi azalır ve idrara atılır. Serum 1,5-AG düzeyleri 1-3 gün arasında anlamlı olarak düşer. Normal seviyelerine dönmesi ise yaklaşık 2 haftalık bir süreçte olur. Bu özelliğinden dolayı diyabetli hastalarda hiperglisemi varlığını göstermek için kullanılır (92,94,96).

1,5-AG'nin böbrek tubullerinden emiliminde SGLT-4'ün primer rol oynadığı bilinmektedir. SGLT-4'ten 1,5-AG ile birlikte glukoz, mannoz ve fruktozun da geri emildiği bildirilmiştir (97). 1,5-AG reabsorpsiyonu bu monosakkaritlerin varlığından da

etkilenebilir. Günlük süt ürünleri kullanımının 1,5- AG düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Sağlıklı bireyler arasındaki 1,5-AG düzeylerindeki farklılığın günlük süt ürünleri kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (98). Ayrıca bir başka çalışmada SGLT-2 inhibitörü kullananlarda serum glukozundan bağımsız olarak, 1,5-AG düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü de gösterilmiştir (99).

1,5-AG düzeylerinin ürik asit ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. T2DM'li hastalarda ürik asit düzeylerinin 1,5-AG ile korele olduğu gösterilmiştir. Buna sebep olarak da serum ürik asitindeki azalmanın tıpkı 1,5-AG gibi idrar glukozu aracılığıyla olması savunulmuştur (100). Glukoz transportörünü kodlayan gendeki polimorfizmin glukoz metabolizmasını olduğu gibi ürik asit metabolizmasını da etkilediği bildirilmiştir (101). Ayrıca SGLT-2 inhibitörü kullanan kişilerde serum glukoz düzeylerinin yanısıra serum ürik asit düzeylerinin de azaldığı bildirilmiştir (102). Yine başka bir çalışmada diyabeti olmayan kişilerde de 1,5-AG ile serum ürik asit düzeyleri arasında da bir ilişki bulunmuştur. Bu durum ise glukozüri olmadan da 1,5-AG ile ürik asit düzeyleri arasında yakın bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar üzerine glukozdan bağımsız olarak, böbreklerden 1,5-AG ve ürik asit geri Emilimi için ortak bir transport mekanizması olabileceği düşünülmüştür (103).

1,5-AG düzeylerinin cinsiyetler arasında farklı olduğu, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuca sebep olarak cinsiyetler arası renal atılım hızının farklı olması gösterilmektedir (104,105). Kadın ve erkeklerde 1,5-AG düzeylerinin artan yaş ile birlikte arttığı gösterilirken, 65 yaş üstü kadınlarda 1,5-AG'nin postprandiyal hiperglisemiye göstermede etkisiz kaldığını gösteren çalışmalar olduğu gibi yaş ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (106).

İrk ve etnik köken, 1,5-AG düzeylerini etkileyen diğer faktörlerdir. T2DM'li hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, Asya ve Afrikalılarda 1,5-AG düzeylerinin beyaz ırka göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (107). İrklar arasındaki bu farkın diyet gibi lokal değişikliklerden kaynaklanabileceği bildirilmektedir. 1,5-AG'nin de novo sentezinin de ırklar arasındaki farklılığa sebep olabileceği bildirilmektedir (107). Bu yüzden hipergliseminin saptanması amacıyla, 1,5-AG düzeylerinin her bölgenin kendisine uygun referans değerlerini saptaması önerilmektedir (108).

2.1.7.2 KLİNİK UYGULAMALARDAKİ YERİ

Klinik olarak diyabet gelişmeden önce, erken faz insülin sekresyonu ve periferel dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucunda postprandiyal hiperglisemi gibi

metabolik anormallikler görülmeye başlar. Bu yüzden normoglisemi düzeylerine yakın kişilerdeki postprandiyal hiperglisemiye belirlemek için duyarlı bir belirtiye ihtiyaç olduğu bilinmektedir (109). Bu amaçla, bozulmuş glukoz toleransına sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada yükleme sonrası glukoz düzeyleri ile 1,5-AG arasında güçlü ters korelasyon saptanırken, HbA1c ile ilişki bulunamamıştır (110). Yine iyi kontrollü DM hastalarında, 1,5- AG düzeylerinin postprandiyal hiperglisemiye yansıttığı belirtilirken, HbA1c'nin bu dalgalanmayı yakalayamadığı saptanmıştır (107,111). 1,5-AG düzeylerinin özellikle HbA1c düzeyleri hedef değer veya yakınında bulunan diyabet hastalarında, günlük glisemik dalgalanmaları yansıttığı düşünülmektedir.

75 g OGTT testinde benzer glukoz değerleri bulunan gebelerin, plazma 1,5-AG düzeylerinin farklı olduğu gösterilmiştir. Bu farklılığın gebelikteki fizyolojik glukoz eşliğindeki değişimin bireyler arasında değişkenlik göstermesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (112). Bunun aksine T1DM'li gebelerde yapılan başka bir çalışmada 1,5-AG düzeylerinin, glisemik değişiklikleri göstermesi açısından çok iyi bir belirteç olduğu, HbA1c'nin aksine hiperglisemi ataklarını yakaladığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada gebeliğin 3. trimesterinde ölçülen 1,5-AG düzeylerinin makrozomi riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (113).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) evre 4-5, renal tubuler asidoz ve üremi gibi durumlarda 1,5-AG düzeylerinin kullanımında sınırlamaların olduğunu bildiren yayınlar mevcut olsa da, diyabete bağlı olarak en sık görülen böbrek yetmezliği olan evre 1-3 KBY'de kullanımında sakınca olmadığı, bu hastalıklarda açlık glukozu ve HbA1c ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (114,115). Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde hipersplenizm nedeniyle eritrosit yaşam süresi kısalır. Buna bağlı olarak HbA1c düzeylerinin düşük olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca karaciğer sirozu olan hastalarda serum 1,5-AG düzeylerinin, glukoz değerlerinden bağımsız olarak düşük olduğu bildirilmiştir. Bu düşüklüğün, 1,5-AG'nin karaciğerdeki de novo sentezinin azalması ve karaciğer hastalığına ikincil olarak bozulan renal tubuler fonksiyon nedeniyle oluştuğunu bildiren yayınlar mevcuttur (116,117).

Yaklaşık olarak 2 gün ile 2 hafta gibi kısa süreli glisemik düzey hakkında bilgi verdiği için, seri 1,5-AG ölçümlerinin hastaların tedaviye uyumunu ve yanıtını takip etmede yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Diyabetin komplikasyonları açısından bakıldığında orta düzeyde kontrollü hiperglisemisi olan T2DM'li hastalarda retinopati ile yakın bir ilişkide olduğu saptanmıştır

(118). Ayrıca diyabeti olan ve olmayan erkeklerde 1,5-AG düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

2.1.7.3 ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Serum veya plazmadaki 1,5-AG düzeyleri enzimatik spektrofotometrik, ELISA, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC/MS) ve yüksek performans likit kromatografisi (HPLC) ile ölçülebilmektedir.

2.1.8 FRUKTOZAMİN VE GLİKE ALBUMİN

Diyabetik hastaların yönetiminde glisemik durumu doğru olarak belirlemenin gerekliliği yadsınamaz bir gerçektir. HbA1c glisemik durumun belirlenmesinde altın standart olarak kullanılan bir glikasyon ürünüdür. Bazı durumlarda kullanımının kısıtlanması ve 3 ay gibi uzun süreli glisemik durum hakkında bilgi vermesi nedeni ile alternatif glisemik belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Hemoglobin harici birçok protein glikasyona uğramaktadır. Fruktozamin, serumda bulunan proteinlerin amino grupları ile glukozun non-enzimatik reaksiyonu sonucu oluşur. 2 ila 4 haftalık glisemik düzeyleri yansıtan bir belirteçtir. Eritrosit içi glikasyon prosesini gösteren HbA1c ile karşılaştırıldığında daha kısa yarı ömre sahiptir ve ekstraselüler glukoz metabolizmasını yansıtır (119).

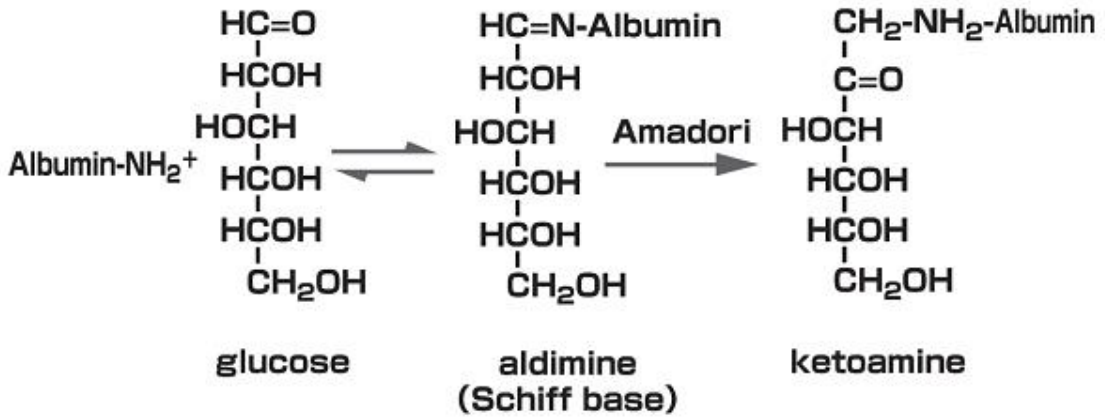
Serumda glikozile olan tüm proteinlerin miktarını yansıttığı için serum protein konsantrasyonlarından etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca proteinlerin glikasyonu dışındaki bazı bilinmeyen redüksiyon reaksiyonlarının (ürük asid, bilirubin ve hemoglobin) fruktozamin seviyelerini etkilediği gösterilmiştir. Bu yüzden kullanımı HbA1c gibi popüler olamamıştır (120,121). Fruktozaminde mevcut olan bu eksikliklerin giderilmesi amacıyla glike albumin (GA) testi geliştirilmiştir (122).

Serumda bulunan proteinlerin büyük bir kısmını yarılanma ömrü yaklaşık 21 gün olan albümin oluşturmaktadır. Ayrıca çok sayıda arginin ve lizin rezidüleri içeren albümin glikasyon için potansiyel bir hedeftir. Bir ketoamin olan glike albumin glukozun non-enzimatik olarak albümine bağlanması ile oluşur (Şekil 2).

Glike albümin düzeyleri hiperglisemi varlığında yükselir ve 2-3 haftalık glisemik düzeyi yansıtmaktadır. Fruktozamin ile karşılaştırıldığında çok daha spesifiktir. Winocour ve arkadaşları (123) yaptıkları çalışmada GA ve fruktozamindeki değişimlerin paralel olmadığını, kısa süreli glisemik durumu yansıtmada GA'nın daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. HbA1c ile karşılaştırıldığında, tedavi başlangıcında veya mevcut tedavinin değiştirildiği durumlarda daha hızlı ve büyük değişimler göstermektedir. Demir eksikliği

anemisi, hemoglobinopati, hemodiyaliz, neonatal diyabet ve gebelikte glisemik durumu hassas bir şekilde yansıtabildiği gösterilmiştir (124,125).

Albuminin glikasyonunun hemoglobine oranla 9 kat daha fazla ve 10 kat daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Yine plazmada bulunan albuminin hücre içi olan hemoglobine oranla glisemik fluktuasyonlardan daha fazla etkileneceği ve T1 ve T2DM'li hastalarda glisemik değişimleri daha iyi belirleyeceği gösterilmiştir (126,127).



Şekil 2. Albuminin glikasyonu

Tahara ve Shima çalışmalarında, yeni T2DM tanısı almış 9 hastayı tedavi sonrası 4 ay kadar takip etmişlerdir. HbA1c, fruktozamin ve glike albuminin yansıttıkları ortalama glukoz dönemleri belirlemişlerdir. Başvurudan sonra ortalama 6.3 gün içinde normal aralığa dönen açlık plazma glukozu ile karşılaştırıldığında, HbA1c düzeyleri 34.6 gün içerisinde, fruktozamin 12.2 gün içerisinde ve glike albumin ise 17.1 gün içerisinde azalmıştır. GA bu yüzden orta vadeli glisemik durumu yansıtan bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir (128). Ayrıca başka bir çalışmada GA düzeylerinin postprandiyal glukoz konsantrasyonlarını belirlemede de duyarlı olduğu bildirilmiştir (129). Nefropati ve retinopati gibi diyabet komplikasyonları ile de korele olduğu gösterilmiştir.

GA sonuçları total albumin miktarına oranlanarak verildiği için, fruktozaminde mevcut olan albumin veya diğer proteinlerin konsantrasyonundan etkilenme gibi sorunlar ile karşılaşmamaktadır (130). Epinex çalışmasında T2DM hastalarında aylık olarak GA ölçümünün SMBG kullanımını %56 oranında azalttığı bildirilmiştir. Bu sonucun da sağlık maliyetlerinde büyük bir tasarruf yapılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmüştür (125).

Albümin metabolizmasını etkileyen tiroid hastalıkları, nefrotik sendrom ve KC sirozu gibi durumlarda glike albümin düzeylerinin etkilendiği bildirilmiştir. Yine sigara kullanımı, yaş ve BMI'nin de GA düzeylerini etkilediği gösterilmiştir (131–134).

2.1.8.1 ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Glike albümin düzeylerinin ölçümünde kromatografi, HPLC, tiyobarbitürik asit ve immunoassay yöntemler kullanılabilmektedir. Kolorimetrik olarak ölçüm yapan kolay ve hızlı metodlar da geliştirilmiştir. Kouzuma ve ark. albümin spesifik proteinaz, ketoamin oksidaz enzimlerini kullanarak ve serum albümin düzeylerini ölçerek, glike albümin düzeylerini belirlemişlerdir. Bu yöntemde glike albümin proteinaz ile glike aminoasidlere dönüşmekte, bu evrede devreye giren ketoamin oksidaz ise glike aminoasidleri oksidize ederek hidrojen peroksit oluşturmaktadır. Oluşan hidrojen peroksit ise kantitatif olarak ölçülmektedir. GA düzeyleri bromkrozol yeşili (BCG) ile ölçülen serum albüminine oranlanarak hesaplanmaktadır. BCG yönteminde globülinlerin de boyaya bağlanabildiği bildirilmektedir. Özellikle albumin düzeylerinin düşük olduğu durumlarda hatalı sonuç verme oranının arttığı bildirilmektedir. Bu etkiyi ekarte etmek için serum albüminin ölçümünde bromkrozol moru (BCP) yöntemi geliştirilmiştir. Özellikle BCP yöntemi kullanılarak yapılan GA hesabının çok daha doğru sonuç verdiği bildirilmektedir (135–137).

3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ARAÇ VE GEREÇLER

Çalışmamız esnasında kullanılan cihaz ve kitlelere Tablo 8-9'da yer verilmiştir.

Tablo 9. Çalışmada kullanılan cihazlar

Cihaz adı	Marka	Model
Otoanalizör	Beckman Coulter, ABD	AU5800
Otoanalizör	Beckman Coulter, ABD	DXI800
Otoanalizör	Tosoh, Japonya	HLC-723 G8
Otoanalizör	Beckman Coulter, ABD	LH780
Derin Dondurucu	Thermo, ABD	705
Santrifüj	Hettich, Almanya	Rotina 35
Saf Su Cihazı	Millipore, Almanya	Milli Q
Otomatik Pipet	Thermo, ABD	

Tablo 10. Çalışmada kullanılan kitler

Kit Adı	Yöntem	Katalog Numarası	Firma
Albumin	Kolorimetrik	OSR6102	Beckman Coulter, ABD
AST	Enzimatik kolorimetrik	OSR6009	Beckman Coulter, ABD
ALT	Enzimatik kolorimetrik	OSR6007	Beckman Coulter, ABD
Demir	Kolorimetrik	OSR6186	Beckman Coulter, ABD
Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi	Kolorimetrik	OSR61205	Beckman Coulter, ABD
Ürik Asit	Enzimatik kolorimetrik	OSR6098	Beckman Coulter, ABD
Kreatinin	Kolorimetrik	OSR6178	Beckman Coulter, ABD
Ferritin	Kemilüminesans immunoassay	33020	Beckman Coulter, ABD
Hemogram	Empedans	8547195	Beckman Coulter, ABD
HbA1c	HPLC	018431L	Tosoh, Japonya
1,5-Anhidroglusitol	Kolorimetrik	NK-8300DI, NK- 8320DI, NK-8330DI	Glycomark, ABD
Glike Serum Protein (Glike Albumin, GSP)	Kolorimetrik	DZ112B-K, DZ112B-CAL, DZ112B-CON	Diazyme, ABD

3.2 OLGULARIN SEÇİMİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI ve SAKLANMASI

ADA'nın 2011-2015 yılları arasında önerdiği 75 g OGTT eşik değerleri ile birlikte GDM prevalansı yaklaşık %16 olarak hesaplanmıştır. Projemizde hedeflenen 40 GDM'li gebe sayısına ulaşmak için, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (DEÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Şubat 2014–Haziran 2014 tarihleri arasında gebeliklerinin 24-28. haftalarında 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) için başvuran, toplam 250 gebe çalışmamıza dahil edildi. Poliklinik hastaları arasında normal glukoz toleransına sahip gebeler çoğunlukta olduğu için 40 adet normal glukoz toleransına sahip gebeye daha önce ulaşıldı. 40 adet GDM'li gebeye ulaşılması için ise toplam 250 gebe çalışmaya dahil edilmiş oldu. Sonuç olarak 40 normal glukoz toleransına sahip gebe ve 40 GDM'li gebe çalışma grubumuzu oluşturdu.

75 g OGTT esnasında rutin olarak açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz ölçümleri yapılmaktadır. DEÜ Merkez Laboratuvarı'nda açlık numuneleri antikoagülsiz tüpe (sarı kapaklı, jelli), 1. ve 2. saat kan örnekleri ise florürlü tüplere (gri kapaklı) alınmaktadır. Rutin olarak alınan bu tüplere ek olarak, çalışmamız için açlık anında tüm gebelerden birer adet florürlü ve EDTA'lı tüplere (mor kapaklı) kan örneği alındı.

GDM tanısı, ADA 2013 kriterlerine göre 75 g OGTT sonuçlarına göre konuldu. 40 GDM'li ve 40 normal glukoz toleransına sahip gebe olmak üzere toplam 80 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu.

80 hastadan oluşan çalışma grubunun EDTA'lı kan örneklerinden aynı gün içerisinde Hemogram ve HbA1c ölçümü yapıldı. Ek olarak aldığımız tüm florürlü numuneler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi, çalışma grubuna dahil olan kişilerin plazmaları hemen –80 °C'e kaldırıldı. Ayrıca çalışma grubuna dahil edilen hastaların, OGTT sırasında rutin biyokimya laboratuvarında ölçümü yapılmış olan açlık (serum), 1.saat (plazma) ve 2. saat (plazma) numuneleri Eppendorflara konularak hemen -80 °C'e kaldırıldı.

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (Ek 2) ve Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon Birimi'nden onay alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya dahil olan tüm gebelerden imzalı onam formları alındı (Ek 1). Hastaların geçmişe dönük verileri dosyalarından ve hastane bilgi işlem sisteminden alındı.

Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğinde takip edilen, daha önceden bilinen diyabeti olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Numune toplama işlemi sonlandıktan sonra, -80 °C'de saklanan serum örneklerinden DEÜ ML'den hizmet alımı yapılan testler (AST, ALT, albumin, kreatinin, demir, doymamış demir bağlama kapasitesi, ferritin, ürik asit) çalışıldı. Daha sonra 1,5-AG ve GSP kitleri Beckman Coulter AU5800 analizörüne aplike edildi. Tekrarlanabilirlik (gün içi ve günler arası) çalışmalarının ardından -80 °C'de saklanan numuneler çözülüp vorteksenerek bir kerede çalışıldı.

Glycated Serum Protein (GSP, Glike Albumin) ölçümü OGTT esnasında alınan açlık numunesinden (serum) yapıldı. 1,5-AG düzeyleri ise açlıkta ek olarak aldığımız florürlü numune ile OGTT esnasında rutin olarak alınan 1. ve 2. saat florürlü numunelerden olmak üzere her hastada toplam 3 kez ölçüldü.

Elde edilen tüm sonuçlar Microsoft Excel programına kaydedildi.

3.3.1 HEMOGRAM ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Tam kan örneklerinde Hemogram ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter LH780 kan sayımı analizöründe gerçekleştirildi.

3.3.2 HbA1c ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Tam kan örneklerinde HbA1c ölçümü DEÜTF ML'de Tosoh HLC-723 G8 glikohemoglobin analizöründe gerçekleştirildi.

Reaktif ve gereçler :

Eluent G8 Variant 1,2 : %0.02 sodyum azid ve oksitleyici içeren fosfat tamponu
Eluent G8 Variant 3 : %0.02 sodyum azid içeren fosfat tamponu
Hemolysis Washing Solution : %0.02 sodyum azid ve sürfaktan içeren fosfat tamponu
Kolon : TSKgel G8 HSI

Ölçüm yüksek performans likit kromatografi (HPLC) metodu ile yapıldı. Tüp kapağı otomatik olarak delinerek yaklaşık 4 µL tam kan çekilir daha sonra hazırlanan hemolizat otomatik olarak kolona enjekte edildi. Reverse faz katyon değişim kromatografi yöntemi ile interfere edici ajanlar uzaklaştırıldı, elue edilen numune içindeki hemoglobin piklerinin okunması çift dalga boylu kolorimetre ile yapıldı (415-500nm). Oluşan

hemoglobin piklerinin alanları hesaplandı. HbA1c pik alanı tüm hemoglobin pik alanlarına oranlanarak % sonucu (NGSP) hesaplandı. Sonucu IFCC'nin önerdiği mmol/mol'e çevirmek için $NGSP = 0,09148 \times IFCC + 2,15$ denklemi kullanıldı. Cihaz her iki sonucu da otomatik olarak vermektedir.

3.3.3 1,5-ANHİDROGLUSİTOLÜN ENZİMATİK ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Plazma ve serum örneklerinde 1,5-AG ölçümü, ticari analizör kiti ile (Glycomark, Katalog No: NK-8300DI), DEÜTF ML'de Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe gerçekleştirildi.

Materyaller

Reaktif 1 (pretreatment), 1 şişe, 20 ml	4-aminoantipyrine (4-AAP), Glukokinaz (GK, <i>Bacillus stearothermophilus</i>), Piruvat Kinaz (PK, tavşan kası), Adenozin trifosfat disodyum tuzu, trihidrat (ATP), Fosfoenol Piruvat, monosikloheksilamonyum tuzu (PEP), Sodyum azid (1.0 mg/mL), tamponlar, su ve BSA
Reaktif 2 (renklendirici), 1 şişe, 10 ml	Piranoz Oksidaz (<i>Basidiomycete sp.</i>), peroksidaz (<i>horseradish</i>), N-etil-N-(2-hidroksil-3-sulfopropil)3-metilanolin sodyum dihidrat(TOOS), Sodyum klorid, Sodyum azid (0,2 mg/mL), tamponlar ve su
Kalibratör - Standart, 1 şişe, 5 ml	1,5-AG: 50 µg/mL
Kontrol L1, 1 şişe, 2 ml	1,5-AG: 4-5,5 µg/mL
Kontrol L2, 1 şişe, 2 ml	1,5-AG: 13 - 16 µg/mL

Test Prensibi: Enzimatik kolorimetrik ölçüm prensibine dayanmaktadır. 1,5-AG'nin 2. pozisyonundaki hidroksil grubunu oksidize etmek için piranoz oksidaz enzimi kullanılır. Reaksiyon sonucunda hidrojen peroksit oluşur. Peroksidaz enzimi ise bu bileşikten renkli ürünleri oluşturur. Piranoz oksidaz glukoz ile de reaksiyona girebilmektedir. Ortamda bulunan glukozun da aynı işleme tabi olmaması için, glukokinaz enzimi ile glukoz 6-fosfata çevrilerek non-reaktif hale getirilir. Birimi µg/ml'dir. Testin linearite sınırları 0-113 µg/ml'dir. 546 ve 700 nm dalga boyunda okuma yapılır. 2 noktalı kalibrasyon eğrisi üzerinden absorbans değerleri kullanılarak 1,5-AG konsantrasyonu hesaplanır.

1,5-AG düzeylerini belirlemek için temin ettiğimiz kitin gün içi %CV'si (her bir düzey için n=10) L1 ve L2 için sırasıyla % 2,58 ve % 1.10 bulunmuştur. Günler arası %CV(her bir düzey için n=10) ise L1 ve L2 için sırasıyla % 2,11 ve % 1.44 bulunmuştur. Elde edilen veriler kitin prospektusundaki değerler ile uyumlu bulunmuştur.

3.3.4 GLİKE SERUM PROTEİN (GSP; GLİKE ALBUMİN) ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde GSP ölçümü, ticari analizör kiti ile (Diazyme, Katalog No: DZ112B), DEÜTF ML’de Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe gerçekleştirildi.

Materyaller

Reaktif 1, 1 şişe, 23 ml	Good’s buffer içeren enzim/substrat, 4-AA, enzimler ve stabilizörler
Reaktif 2, 1 şişe, 7,5 ml	Good’s buffer içeren enzim/substrat, enzimler, TOOS, HRP, Genetisin ve stabilizörler
Kalibratör – Standart, 2 şişe, 1 ml ve liyofilize	GSP 0 : 0µmol/L, GSP 1 : 529 µmol/L
Kontrol L1 – L2, 2 şişe, liyofilize	L1: 179 µmol/L GSP, L2: 649 µmol/L GSP

Test Prensi: Serum proteinlerini küçük molekül ağırlıklı glike protein fragmanlarına (GPF) ayırmak için proteinaz kullanılır. Mikroorganizmalardan elde edilen bir amadoriaz olan spesifik fruktozaminaz enzimi ise oksidasyon ile GPF’yi protein fragmanlarına, aminoasidlerine, glukozon ve H₂O₂’ye çevirir. Ortaya çıkan H₂O₂, 546 nm’de kolorimetrik end-poinde reaksiyon ile ölçülür. Elde edilen absorbans GSP ile doğru orantılıdır. Testin linearite sınırları 21.0-1354.0 µmol/L’dir.

GSP ölçümü için kullandığımız kitin gün içi %CV’si(her bir düzey için n=10) L1 ve L2 için sırasıyla % 1 ile % 0,58, günler arası %CV’si(her bir düzey için n=10) L1 ve L2 için sırasıyla % 1,86 ile % 2,46 olarak bulunmuştur. Elde edilen veriler kit prospektusundaki veriler ile uyumlu bulunmuştur.

3.3.5 ALBUMİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde albumin ölçümü DEÜTF ML’de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe kolorimetrik olarak gerçekleştirildi.

Test Prensi: Serumdaki albümin anyonik boya olan bromkrezol green ile mavi–yeşil kompleks oluşturur. Rengin 600/800 nm’de verdiği absorbans albümin konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.3.6 AST ve ALT ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Serum örneklerinde AST ve ALT ölçümü DEÜTF ML’de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe kinetik yöntem ile gerçekleştirildi.

3.3.7 DEMİR ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde demir ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirildi.

3.3.8 DOYMAMIŞ DEMİR BAĞLAMA KAPASİTESİ (UNSATURATED IRON BINDING CAPACITY, UIBC) ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde doymamış demir bağlama kapasitesi ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe spektrofotometrik yöntem ile gerçekleştirildi.

3.3.9 FERRİTİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde Ferritin ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter Dxl analizöründe kemilüminesans immünoassay yöntemi ile gerçekleştirildi.

3.3.10 KREATİNİN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde kreatinin ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe kolorimetrik yöntem (Jaffe reaksiyonu) ile gerçekleştirildi.

3.3.11 ÜRİK ASİT ÖLÇÜM YÖNTEMİ

Serum örneklerinde ürik asit ölçümü DEÜTF ML'de Beckman Coulter AU-5800 analizöründe enzimatik kolorimetrik yöntem ile gerçekleştirildi.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirmeler 'SPSS for Windows 22.0' programı ve MedCalc 14.12.0 ile yapıldı.

Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Student's t-testi uygulandı. Korelasyon analizi Pearson's testi ile yapılırken, 1,5-AG ve HbA1c'nin belirleyicilerinin saptanması amacıyla lineer regresyon analizi uygulanmıştır. Glisemik belirteçlerin tanısal performanslarının karşılaştırılmasında MedCalc programı kullanıldı.

4 BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR

Çalışma grubu 40 normal glukoz toleransına sahip gebe ve 40 GDM tanısı almış gebe olmak üzere toplam 80 bireyden oluşmaktadır.

4.1.1 YAŞ

Çalışma grubunun yaş özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grubunun yaş özellikleri

Grup	n	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Sağlıklı	40	29,75 $\pm$ 5,710	29	21	43	0,025*
GDM	40	32,55 $\pm$ 5,267	33	19	40	

Grupların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, GDM'li grubun yaş ortalamasının, normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).

4.1.2 BİLİNER GDM VARLIĞI

Çalışma grubumuza katılan 80 gebe, daha önceki gebeliklerinde mevcut olan GDM açısından değerlendirildiğinde 4'ünün (%5) daha önce GDM tanısı aldığı saptanmıştır. Bu 4 gebeden sadece 1'i (%2,5) çalışmamızda normal glukoz toleransına sahip olup, 3'üne (%7,5) şu anki gebeliklerinde de GDM tanısı konulmuştur. Sayı çok az olduğu için istatistiksel olarak ayrı bir değerlendirme yapılmamıştır.

4.1.3 EK HASTALIKLAR

Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz toplam 80 gebeden 6 tanesinin hipotiroidi, 2 tanesinin astım tanısı mevcutken, 3 tanesi in vitro fertilizasyon (İVF) gebeliğe sahipti. Ayrıca 2 hastada preeklampsi öyküsü, birer hastada nefrektomi, epilepsi, anemi, eklem romatizması, paratiroid adenomu, FMF hikayesi mevcuttu. Mevcut ek hastalıklarla belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

4.1.4 GDM'Lİ HASTALARIN TANIMLANMASI

Çalışmamızın GDM'li kısmını oluşturan gebelerin hangi OGTT kriter ve/veya kriterlerinden tanı aldığını gösteren veriler Tablo 11'dedir.

GDM'li toplam 40 gebeden 24'ü (%60) OGTT esnasındaki 3 eşik değerden sadece birisiyle tanı almıştır. Bunlardan da sadece 5'i (%12,5) açlık glukozu ile, 12'si

(%30) OGTT'nin 1. saat glukoz değeri ile ve 7'si ise sadece 2. saat glukoz değeri ile tanı almıştır.

GDM'li toplam 40 gebeden 12'si (%30) OGTT esnasındaki 3 eşik değerden 2'sinin eşik değeri aşması nedeniyle tanı almıştır. 4 (%10) gebe de OGTT esnasındaki 3 eşik değeri de aşması nedeniyle GDM tanısı almıştır.

Tablo 12. GDM'li grubun OGTT verileri

		OGTT Glukoz Sonuçları							
	Kriter sayısı	0.dk	60.dk	120.dk	0 ve 60.dk	0 ve 120.dk	60 ve 120.dk	0, 60 ve 120.dk	Toplam hasta sayısı
Karşılaman Hasta sayısı	Tek kriter	5	12	7	-	-	-	-	24
	2 kriter	-	-	-	2	1	9	-	12
	3 kriter	-	-	-	-	-	-	4	4

4.2 BİYOKİMYASAL ANALİZLER

4.2.1 RUTİN ÖLÇÜLEN PARAMETRELER

Çalışma grubumuzda incelediğimiz, glisemik durumu yansıtmada kullanılan 1,5-AG, HbA1c ve GA parametrelerini etkileyebilecek durumları saptamak amacıyla, OGTT yapılırken açlık anında alınan serum numunelerinden çeşitli biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir.

Her bir hastada 1,5-AG düzeylerini etkilediği bildirilen karaciğer fonksiyonlarının tayini için AST ve ALT düzeyleri, böbrek fonksiyonlarının tayini için kreatinin ve ürik asit düzeyleri çalışılmıştır.

Cockcroft-Gault ve MDRD formüllerinin gebelik esnasında glomerüler filtrasyon hızları (GFR) hesaplanmasında doğruluğunun azaldığını gösteren yayınlar sebebiyle (138), ölçülen kreatinin değerleri üzerinden GFR, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanmıştır (eGFR). Bu formülde serum kreatinin düzeylerinin yanında yaş, cinsiyet ve ırk gibi parametreler de kullanılmaktadır. Grubumuzun kadın ve beyaz ırktan olması sebebiyle şu formül kullanılmıştır:

$$\text{CKD-EPI} = \text{eGFR} = 144 \times (\text{Skre}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{yaş}}$$

HbA1c düzeylerinin demir eksikliği durumlarından etkilendiği bildirildiği için, her gebede tam kan sayımı, demir ve ferritin testleri çalışıldı. Total demir bağlama kapasitesi ise demir ve UIBC testinden hesaplanarak bulundu.

Ölçüm yapılan Glike Serum Protein (GSP)/Glike Albumin sonuçlarından albuminin ne kadarının (%) glikasyona uğradığının hesabının yapılabilmesi için, serum albumin düzeyleri ölçülmüştür.

Ölçülen biyokimyasal parametreler için hesaplanan değerler ve istatistiksel anlamlılığı gösteren p değerleri Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo 13. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları

	Normal glukoz toleransına sahip gebeler (n=40)		GDM'li gebeler (n=40)		p
	Ort.±SS	Minimum-Maksimum	Ort.±SS	Minimum-Maksimum	
Glukoz (0. dk) mg/dL	75,33±6,05	63-91	86,28±9,36	69-111	<0.001*
Glukoz (60.dk) mg/dL	126,33±26,27	73-178	188,9±23,44	136-227	<0.001*
Glukoz (120. dk) mg/dL	111,28±17,74	69-144	147,08±28,80	88-216	<0.001*
Albumin g/dL	3,46±0,16	2,98-3,89	3,45±0,17	3,02-3,73	0,809
AST U/L	18,3±4,74	11-31	17,6±4,33	11-29	0,478
ALT U/L	13,9±5,59	5-29	13,8±6,18	6-30	0,986
Kreatinin mg/dL	0,36±0,06	0,21-0,51	0,35±0,06	0,22-0,48	0,764
CKD-EPI	146,59±8,31	127,5-164,9	144,38±9,96	129,3-163,6	0,284
Ürik asit mg/dL	3,2±0,65	1,8-4,37	3,2±0,66	1,94-5,17	0,840
Demir µg/dL	58,9±26,99	19-176	58,6±25,82	17-113	0,956
Total Demir Bağlama kapasitesi µg/dL	414,85±71,82	289-590	419,68±47,01	302-515	0,725
Ferritin ng/mL	12,47±7,09	2,9-30,6	17,00±10,81	3,4-53,1	0,030**
Hemoglobin g/dL	11,39±0,82	9,2-12,7	11,75±0,84	9,4-13,9	0,055
Hematokrit %	34,59±2,34	28,5-38,5	35,17±2,11	29,7-40,2	0,250
MCV (fL)	89,02±4,13	79,9-97,4	89,11±6,33	73,3-101,6	0,937
* p <0.001					
** p <0.05					

GDM'li gebelerde 0, 60 ve 120. dk glukoz değerleri normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Yine GDM'li gebelerde ferritin değerleri normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer parametreler açısından, GDM'li ve normal glukoz toleransına sahip gebeler arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

4.2.2 GLİSEMİK DÜZEY BELİRTEÇLERİ (1,5–ANHİDROGLUSİTOL, HbA1c VE GLİKE ALBUMİN)

Normal glukoz toleransına sahip gebeler ile GDM'li olgu gruplarında llen 1,5-AG, HbA1c ve GA değerleri ve istatistiksel anlamlılığı gösteren p değerleri Tablo 13'de yer almaktadır.

Ölçülen GSP sonuçları üzerinden %GA hesaplanması amacıyla aşağıda verilen formül kullanılmıştır (139):

$$\%GA = \frac{GSP\left(\frac{\mu mol}{L}\right) * 0.182 + 1.97}{total\ albumin\left(\frac{g}{dL}\right)} + 2.9$$

Normal glukoz toleransına sahip gebeler ile karşılaştırıldığında, GDM'li grupta 0, 60 ve 120. dk 1,5-AG değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, <0.001 ve <0.001).

Yine HbA1c değerleri GDM'li grupta, normal glukoz toleransına sahip gebeler ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

GA düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 14. Glisemik durum belirteçleri

	Normal glukoz toleransına sahip gebeler (n=40)		GDM'li gebeler (n=40)		p değeri
	Ort.±SS	Min-Maks.	Ort.±SS	Min-Maks.	
1,5-AG (0. dk) µg/mL	13,18±5,39	1,4-22,7	9,08±4,77	1-20,7	0,001*
1,5-AG (60. dk) µg/mL	13,64±5,55	1,8-23,3	9,28±4,83	1,1-21,2	<0,001**
1,5-AG (120.dk) µg/mL	13,63±5,59	1,7-23,2	9,28±4,91	0,9-21,7	<0,001**
HbA1c (%)	4,95±0,34	4,3-5,8	5,28±0,34	4,7-6,2	<0,001**
GA (%)	12,07±1,63	8,51-16,41	12,35±1,95	8,64-17,08	0,495
* p <0.05					
** p <0.001					

4.3 KORELASYON ANALİZLERİ

Çalışma grubuna dahil edilen gebelerde rutin biyokimyasal parametreler ve glisemik durum belirteçlerinin korelasyon analizleri yapılmıştır. Elde edilen veriler Tablo 14'te görülmektedir.

Pearson korelasyon analizinde açlık glukozunun 60. dk glukoz ($r=0,535$, $p<0,0001$), 120. dk glukoz ($r=0,247$, $p=0,027$) değerleri ve HbA1c ($r=0,448$ $p<0,001$) düzeyleri ile pozitif yönde korele olduğu saptandı.

60. dk glukoz değerlerinin 120. dk glukoz ($r=0,628$, $p<0,001$) ve HbA1c düzeyleri ile pozitif yönde, 0. dk, 60. dk ve 120. dk 1,5-AG düzeyleri (r değerleri sırasıyla $-0,357$, $-0,369$ $-0,363$, $p=0,001$) ile de negatif yönde korele olduğu bulundu.

0. dk, 60. dk ve 120. dk 1,5-AG düzeylerinin birbirleriyle çok iyi derecede korele olduğu gözlenmiştir ($r=0,999$, $p<0,001$).

HbA1c değerlerinin MCV ile negatif yönde korele olduğu saptandı ($r=-0,423$, $p<0,001$).

Glomerüler filtrasyon hızını gösteren CKD-EPI değerlerinin ürik asit ile negatif korele olduğu bulundu ($r=-0,233$ $p=0,038$).

Demir düzeyleri ile TDBK arasında negatif yönde ($r=-0,357$, $p=0,0001$) korelasyon saptanırken, MCV düzeylerinin Ferritin ($r=0,228$, $p=0,042$), Hemoglobin ($r=0,477$, $p<0,0001$) ve Hematokrit ($r=0,412$, $p<0,0001$) ile pozitif yönde korele olduğu gözlenmiştir.

Tablo 15. Korelasyon analizi sonuçları

	Glukoz(0)	Glukoz(1)	Glukoz(2)	1,5-AG(0)	1,5-AG(1)	1,5-AG(2)	HbA1c	GA	CKD-EPI	Ürik asit	Demir	TDBK	Ferritin	Hb	Hct
Glukoz(0)															
Glukoz(1)	0,535 <0,001*														
Glukoz(2)	0,247 0,027*	0,628 <0,001*													
1,5-AG(0)	-0,182 0,106	-0,357 0,001*	-0,191 0,090												
1,5-AG(1)	-0,197 0,080	-0,369 0,001*	-0,200 0,075	0,999 <0,001*											
1,5-AG(2)	-0,197 0,081	-0,363 0,001*	-0,199 0,077	0,999 <0,001*	0,999 <0,001*										
HbA1c	0,448 <0,001*	0,449 <0,001*	0,187 0,096	-0,091 0,420	-0,101 0,373	-0,093 0,412									
GA	0,240 0,834	0,042 0,713	0,193 0,087	-0,081 0,474	-0,079 0,487	-0,082 0,468	-0,023 0,841								
CKD-EPI	-0,005 0,963	-0,166 0,142	-0,197 0,080	0,119 0,292	0,124 0,273	0,123 0,276	-0,006 0,957	-0,054 0,637							
Ürik asit	-0,006 0,958	0,098 0,397	0,137 0,227	0,019 0,864	0,013 0,910	0,013 0,910	0,039 0,731	0,119 0,292	-0,233 0,038**						
Demir	-0,156 0,167	0,026 0,821	-0,053 0,640	0,074 0,512	0,075 0,506	0,074 0,515	-0,215 0,056	-0,157 0,165	0,119 0,293	0,098 0,389					
TDBK	0,025 0,823	0,002 0,986	0,125 0,269	-0,105 0,354	-0,101 0,373	-0,112 0,322	0,045 0,689	0,140 0,217	-0,130 0,250	0,128 0,258	-0,357 0,0001*				
Ferritin	0,104 0,360	0,174 0,123	0,237 0,034**	0,068 0,548	0,060 0,595	0,059 0,605	0,016 0,889	0,124 0,272	0,011 0,920	0,140 0,217	0,187 0,097	-0,139 0,220			
Hb	0,033 0,774	0,154 0,172	0,193 0,087	-0,001 0,995	0,005 0,965	-0,001 0,991	-0,185 0,100	-0,050 0,660	-0,202 0,072	0,000 1,000	0,100 0,377	0,035 0,758	0,133 0,239		
Hct	-0,002 0,989	0,105 0,353	0,135 0,242	0,080 0,479	0,088 0,436	0,082 0,468	-0,142 0,208	-0,061 0,589	-0,193 0,086	-0,034 0,768	0,084 0,457	0,029 0,801	0,068 0,550	0,970 <0,0001*	
MCV	-0,105 0,355	0,023 0,842	0,163 0,148	-0,151 0,181	-0,145 0,199	-0,151 0,181	-0,423 <0,001*	0,158 0,161	-0,117 0,302	0,093 0,410	0,054 0,635	0,115 0,311	0,228 0,042**	0,477 <0,001*	0,412 <0,001*

4.4 REGRESYON ANALİZİ

Açlık 1,5-AG ve HbA1c düzeyleri ile ilişkili olan bağımsız değişkenleri belirlemek için Lineer Regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar Tablo 15’de görülmektedir.

Tablo 16. Regresyon analizi sonuçları

Bağımsız değişkenler	Bağımlı değişken 1,5 – AG		Bağımlı değişken HbA1c	
	β	p	β	p
Glukoz (0. dk)	-0,004	0,957	0,009	0,040*
Glukoz (60. dk)	-0,058	0,009*	0,003	0,009*
Glukoz (120. dk)	0,016	0,532	0,000	0,836
CKD-EPI	0,058	0,395	0,001	0,858
Hemoglobin	1,178	0,147	-0,026	0,572
MCV	-0,248	0,055	-0,027	<0,001**
* p<0.05				
**p<0.001				

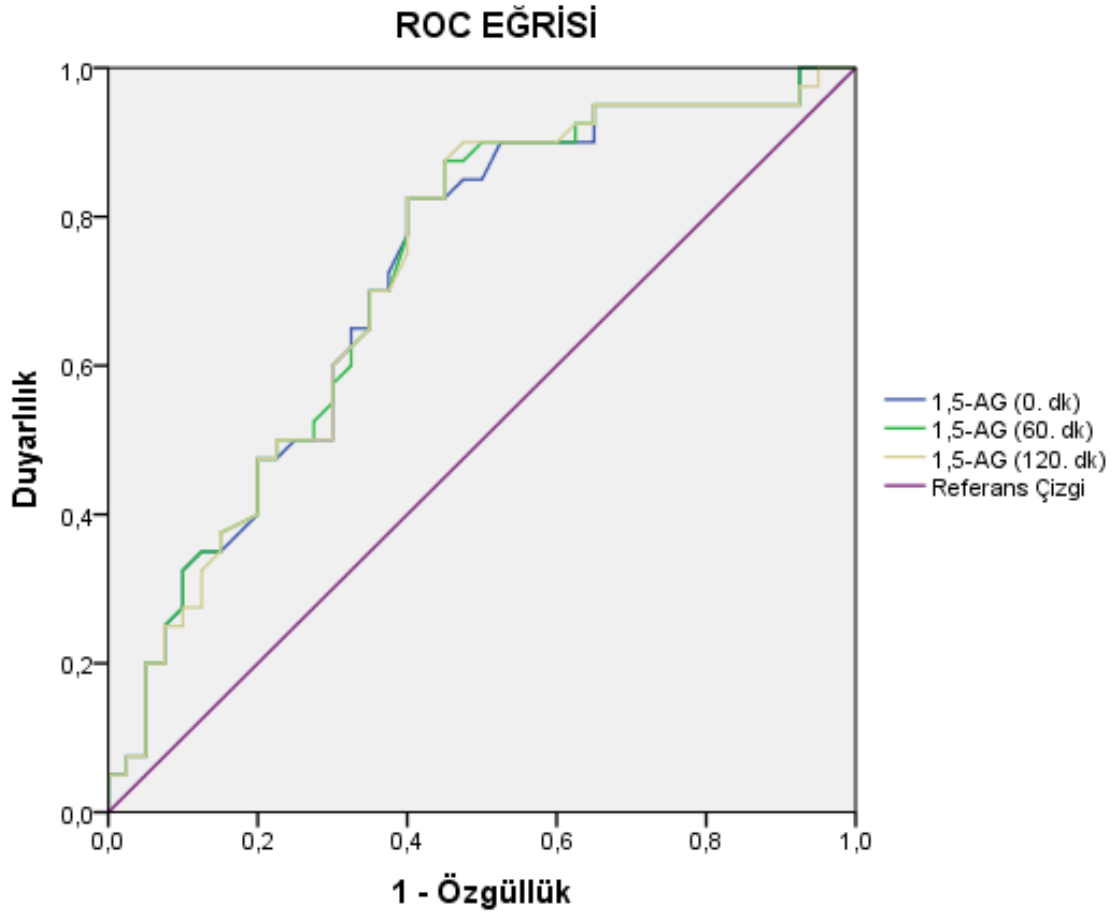
Analiz sonucunda tüm grupta, HbA1c düzeylerinin en kuvvetli belirleyicisinin MCV olduğu gözlenmiştir. OGTT sırasındaki 60. dk glukoz değerinin 1,5 – AG düzeylerini belirleyen tek faktör olduğu saptanmıştır.

4.5 1,5-AG, HbA1c ve GA’NIN TANISAL PERFORMANSI

4.5.1 AÇLIK, 60 ve 120. dk 1,5-AG’NİN TANISAL PERFORMANSI

Ölçümü yapılan üç ayrı 1,5–AG düzeyinin, GDM’li grubun normal glukoz toleransına sahip gebelerden ayırt edilmesi ile ilgili olarak ROC eğrisi incelendi (Şekil 3).

Tablo 16’da her 1,5-AG için belirlenen ROC-AUC (eğri altında kalan alan) değerleri ve % 95 güven aralığı (%95 CI) yer almaktadır.



Şekil 3. Farklı saatlere ait 1,5-AG ROC eğrisi

Tablo 17. Farklı saatlere ait 1,5-AG ROC sonuçları

Belirteç	ROC – AUC	%95 CI	P*
1,5-AG (0.dk)	0,722	0,609 – 0,834	0,001
1,5-AG (60.dk)	0,725	0,613 – 0,838	0,001
1,5-AG (120.dk)	0,723	0,610 – 0,836	0,001
*p<0.05			

ROC-AUC değerleri referans çizgisi (0,5) ile karşılaştırıldığında, 1,5-AG'nin 3 düzeyinin de ROC-AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p değerleri 0,001). ROC-AUC değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (1,5-AG 0. dk - 1,5-AG 60. dk için p=0,300; 1,5-AG 0. dk - 1,5-AG 120. dk p=0,757; 1,5-AG 60. dk - 1,5-AG 120. dk p=0,453).

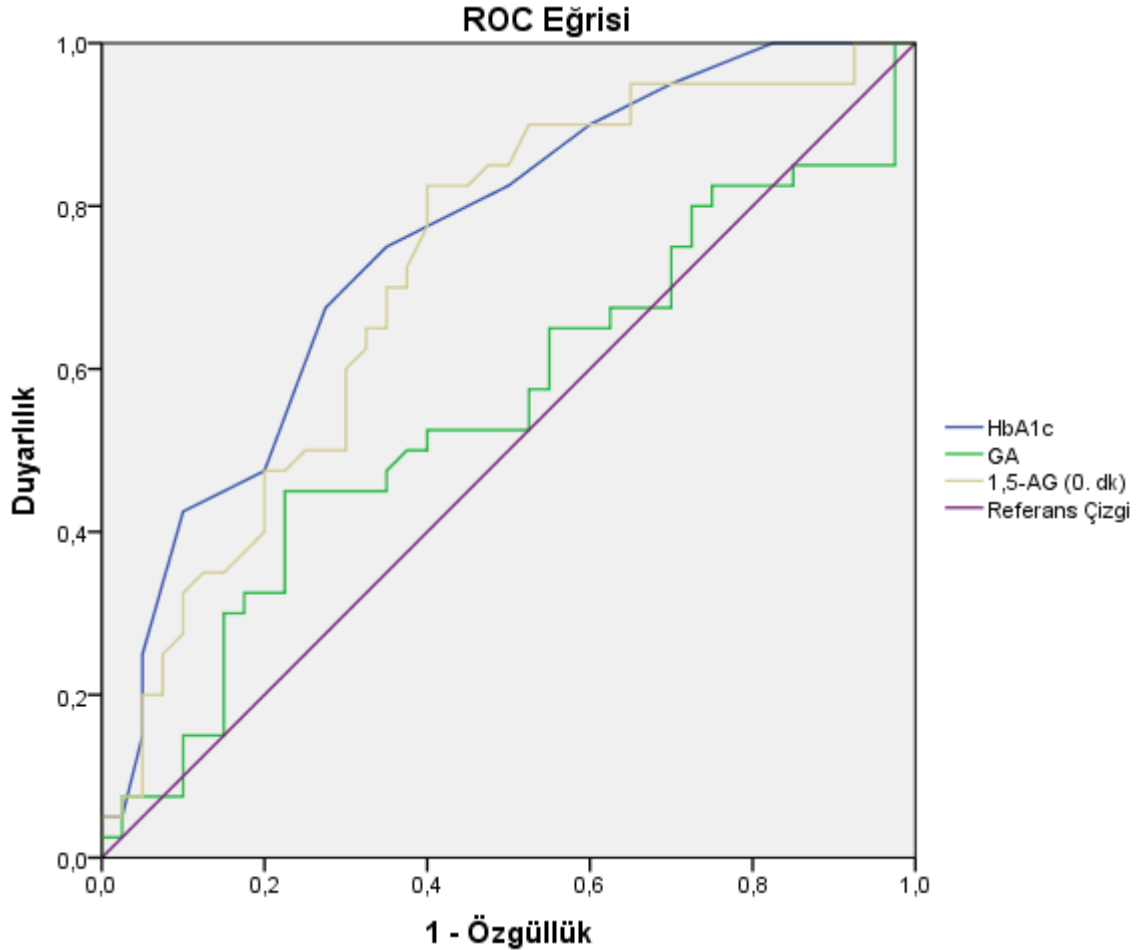
Sonuç olarak, elde edilen veriler ışığında, OGTT esnasında 1,5-AG düzeylerinin her üçünün de GDM'li ve normal glukoz toleransına sahip gebeleri ayırma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ayırım gücünün OGTT sırasında değişmediği saptanmıştır.

Bu nedenle diğer belirteçler ile karşılaştırmada sadece açlık 1,5-AG düzeyleri kullanılmıştır.

4.5.2 1,5-AG, HbA1c ve GA'NIN TANISAL PERFORMANSI

GDM'li grubun normal glukoz toleransına sahip gebelerden ayırt edilmesi ile ilgili olarak 1,5-AG (0. dk.), HbA1c ve GA'ya ait ROC eğrileri incelendi (Şekil 4).

Tablo 17'de 1,5-AG (0.dk.), HbA1c ve GA'ya ait ROC-AUC değerleri ve % 95 güven aralığı (%95 CI) yer almaktadır.



Şekil 4. HbA1c, 1,5-AG ve GA ROC eğrileri

Tablo 18. HbA1c, 1,5-AG ve GA ROC sonuçları

Belirteç	ROC – AUC	%95 CI	p ₁	p ₂
HbA1c	0,756	0,651 - 0,861	< 0,001*	-
1,5-AG (0.dk)	0,722	0,609 - 0,834	0,001**	0,679
GA	0,550	0,421 - 0,678	0,444	0,019**
p ₁ , Alan = 0,5 ile karşılaştırmanın anlamlılık düzeyi p ₂ , HbA1c ROC – AUC ile karşılaştırmanın anlamlılık düzeyi * p<0.001 **p<0.05				

ROC-AUC değerleri referans çizgi ile karşılaştırıldığında, 1,5-AG ve HbA1c'nin anlamlı yüksek ROC-AUC değeri olduğu (p değerleri sırasıyla 0,001; <0,001); GA'nın ise ROC-AUC değeri açısından anlamlı farkının olmadığı, yani GDM ile normal glukoz toleransına sahip gebeleri ayıramadığı gözlemlendi (p = 0,444).

1,5-AG (0. dk)'nin ROC-AUC değeri en yüksek ROC-AUC değerine sahip HbA1c ile karşılaştırıldı. 1,5-AG ve HbA1c'nin ayırım güçleri arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p=0,679).

Elde edilen veriler 1,5-AG ve HbA1c'nin GDM'li ve normal glukoz toleransına sahip gebeleri ayırma kapasitesine sahip olduğunu, ancak GA'nın bu ayırımı sağlayamadığını saptandı. 1,5-AG ve HbA1c'nin ayırma kapasiteleri benzer bulundu.

4.5.2.1 EŞİK DEĞER BELİRLEME

ROC eğrilerinden yararlanılarak, GDM'li ve normal glukoz toleransına sahip gebeleri ayırma kapasitesine sahip 1,5-AG ve HbA1c belirteçleri için eşik değerler belirlendi (Tablo 18).

Eşik değer belirlenirken belirteçlerin en az % 60 özgüllüğe sahip olduğu değerler seçildi. 1,5-AG için belirlediğimiz eşik değeri, IADPSG'nin düşük risk grubunu öngörmeye kullanılabileceğini bildirdiği açlık glukoz eşik değeri ile birlikte değerlendirilerek iki belirtecin birlikte kullanımının tanısal doğruluğa etkisi incelendi. Belirlenen eşik değerler ve bu değerlerdeki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri (PPD) ve negatif prediktif değeri (NPD) sonuçları tablodadır. (Tablo 18)

Tablo 19. Tanısal performans testleri

Belirteç	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
1,5-AG	13 µg/mL	82,5	60	67	77
HbA1c	% 5,05	75	65	68	72
1,5-AG ve açlık glukozu	13 µg/mL 80 mg/dL	90	66	54	90

Tarama testi olarak 1,5-AG ve açlık glukozu birlikte kullanıldığında GDM'si olan 2 hasta yanlışlıkla normoglisemik olarak değerlendirilmiş oldu. Bu 2 hastayı incelediğimizde HbA1c sonuçlarına göre GDM olarak değerlendirilecekleri saptandı.

5 TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabet, annede altyapısı bulunan insülin duyarlılığı ve sekresyonundaki defektlerin, gebelik esnasında meydana gelen metabolik stres sebebiyle, gün yüzüne çıkması sonucu oluşmaktadır (140).

Anne yaşının GDM riskini arttırdığı bilinmektedir (20). Lao ve ark (141) yaptıkları çalışmada, 25 yaşın üzerinde GDM riskinin artmaya başladığını ve artan yaş ile birlikte giderek arttığını belirtmiştir. Biz de çalışmamızda GDM'li gruptaki yaş ortalamasının normal glukoz toleransına sahip gebelere oranla daha yüksek olduğunu saptadık.

GDM öyküsünün bir sonraki gebelik için GDM gelişimi açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Getahun ve ark. (142) ilk gebeliğinde GDM tanısı alan gebelerin ikinci gebeliklerinde % 41 oranında GDM tanısı aldığını bildirmiştir. Bizim çalışma grubumuzda bulunan 4 gebenin daha önceki gebeliklerinde GDM tanısı aldığı saptanmıştır. Bu 4 gebeden 3'ü mevcut olan gebeliklerinde yine GDM tanısı almıştır. Sayının azlığı nedeniyle ek bir istatistiksel inceleme yapılmamıştır.

Yapılan bir çalışmada erkek fetüs taşıyan gebelerde pankreas β hücrelerinin fonksiyonunun daha kötü olduğu ve bunun da GDM gelişimine yatkınlık yarattığı bildirilmiştir (143). Bizim çalışmamızda ise, doğum raporlarına ulaştığımız 30 GDM'li gebenin 15'inin kız, 15'inin ise erkek bebek doğurduğunu saptanmıştır. Verilen tedavi rejimleri açısından değerlendirdiğimizde, her iki cinsiyette de glisemik düzeyin kontrolü için insülin ihtiyacının birbirine eşit olduğu bulunmuştur.

GDM Tanı Kriterlerinin Etkinlik Çalışmaları

Landon ve ark. (59) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 100 g OGTT'de GDM tanısı konulan gebelere uygulanan tedavinin kontrol grubuna göre fetal aşırı büyüme, omuz distosisi, preeklampsi ve sezeryan oranlarını azalttığını bildirmişlerdir. Duran ve ark. (144) yaptıkları geniş kapsamlı kohort çalışmada IADPSG'nin önerdiği eşik değerler ile GDM sayısının 3,5 kat arttığını göstermekle birlikte, muhtemel komplikasyonların önlenmesi sonucunda yeni kriterlerin her 100 hastada yaklaşık toplam 14 bin Euro daha az sağlık harcamasına sebep olacağını bildirmişlerdir. Werner ve arkadaşları (145) IADPSG'nin önerdiği tanı kriterlerinin diğer kriterler ile karşılaştırıldığında maliyet-etkin olduğunu bildirmişlerdir.

Tek basamaklı yaklaşımın (75 g OGTT) maliyet etkin olduğunu bildiren çalışmalardan farklı olarak, bu yaklaşımın yüksek riskli hasta popülasyonunda GDM'li

gebe sayısını arttırmasına rağmen doğum ve neonatal komplikasyonlar açısından iki basamaklı yaklaşımdan farklı olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (146).

Aralık 2014'te Lancet dergisinde yayınlanan bir çalışmada ise, diğer ülkelere oranla gayrisafi milli hasılanın çok az bir kısmını sağlığa ayırabilen Çin'de yeni kriterler sonucu artan GDM'li gebe sayısının kısıtlı sağlık kaynakları için bir problem olabileceği belirtilmiş, bu yüzden GDM yönetiminin lokal durumlara göre ayarlanması önerilmiştir (147). Bu amaçla 24-28. haftalardaki açlık plazma glukozunun GDM'li hastaların ayırılmasında için kullanılması önerilmiştir. Buna göre glukoz değeri 92 mg/dL'nin üzerinde olan gebeler GDM tanısı alırken, 80 mg/dL'nin altında olan bireylerde GDM görülme olasılığının olmadığı, bu iki değer arasında açlık glukozuna sahip gebelerin ise 75 g OGTT ile taranmasını önerilmiştir. Bu basamaklı yaklaşımın OGTT taramasını yarı yarıya azaltacağı bildirilmiştir. Bu öneriyi bizim çalışmamıza uyarladığımızda çalışma grubumuzu oluşturan toplam 80 gebeden, 12 tanesi (%15) OGTT uygulanmadan GDM tanısı alırken, 21'ine OGTT yapıma endikasyonu konulmaktadır. 14 gebe ise (%17,5) yaptığımız OGTT sonucu GDM tanısı almasına rağmen, öneri sonucu açlık glukozu 80 mg/dL'nin altında kalacağı için GDM tanısı atlanmaktadır. Bizim çalışma grubumuzun sonuçlarına göre önerilen bu yaklaşımın duyarlılık ve özgüllüğünün oldukça düşük olduğu görülmektedir.

GDM Taraması

GDM taramasında kullanılan 50 g glukoz yüklemesi ile yapılan 2 basamaklı yaklaşımla 75 g OGTT kullanılan tek basamaklı yaklaşımın karşılaştırıldığı bir çalışmada iki basamaklı yaklaşımın ilk basamağı olan 50 g glukoz yüklemesine gebelerin %9.9'u uyum sağlayamazken, tek basamaklı yaklaşımda bu oran %16.4 oranında bulunmuştur (146). Bu duruma sebep olarak ise 50 g glukoz ile taramanın açlık gerektirmezken 75 g OGTT'nin açlık anında yapılıyor olması gösterilmiştir.

IADPSG'nin önerdiği ve ADA'nın kabul ettiği eşik değerlerin kaynağı olan HAPO çalışmasında %11.1 gebenin tek bir eşik değerden, %3.9'unun iki eşik değerden, %1.1'inin ise her üç eşik değerden de GDM tanısı aldığı bildirilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde toplam 250 gebeden %9.6'sı tek bir değerden, %4.8'i iki eşik değerden, %1.6'sı ise her 3 değerden GDM tanısı almıştır. Yine HAPO çalışmasında sadece açlık glukozu ölçümüyle % 8.3 gebeye GDM tanısı konulurken, 1. saat glukozunun eklenmesi ile bu oran %14'e çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda ise açlık glukozu ile %4.8 gebeye GDM tanısı konulabilirken, 1. saat glukozunun eklenmesi ile bu

oran %13.2'ye çıkmaktadır. HAPO çalışmasında GDM tanısının büyük çoğunluğu açlık ve 1. saat glukoz değerleri ile konulmuştur. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu sonuçlara paralellik göstermektedir. İncelediğimiz 250 gebede GDM insidansı yaklaşık olarak %16 olup bu değer de literatür ile uyumludur.

OGTT ucuz ve makul bir duyarlılığa sahip olmakla birlikte, hastalardan kısa bir süre içinde sürekli kan alınması, glukoz solüsyonunun içilmesinden sonra baş ağrısı, bulantı ve kusmaya sebep olması bireylerin konforunu azaltmaktadır. Risk faktörlerine göre GDM taraması yapılan bazı ülkelerde risk faktörü mevcut olan gebelere, gebeliğin erken haftalarında OGTT yapılmaktadır. Bu testte sonuçları normal çıkan bireylere 24-28. haftalarda tekrar OGTT yapılması önerilmektedir. Ancak yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı çoğu gebe tekrar OGTT yaptırmayı kabul etmemektedir.

GDM'li gebelerin evrensel olarak taranması, glisemik düzeylerinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekmektedir. IADPSG gelecek dönemde, GDM gelişimi açısından düşük riskli grubun belirlenmesi için HbA1c'den daha kısa süreli belirteçlerin kullanılabileceğini fikrini ortaya atmıştır (77).

Kriterlerdeki farklılık, OGTT'nin tolere edilememesi gibi nedenlerle GDM tanısında glisemik durum belirteçlerinin kullanılması ile ilgili çeşitli çalışmalar planlanmıştır. Bu amaçla biz de IADPSG'nin önerisine dayanarak GDM taramasında uzun süreli glisemik belirteç olan HbA1c ile kısa süreli glisemik durumu gösteren Glike Albumin ve 1,5-AG'yi karşılaştırmayı planladık.

Çeşitli proteinlerin glikasyonu diyabetik kişilerde normal popülasyona göre artmaktadır ve bu artışın diyabetin komplikasyonları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu proteinler arasında en sık kullanılanı HbA1c'dir. Her ne kadar glisemik durumun belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilse de eritrosit yaşam ömrünün değiştiği durumlardan, hemolitik anemilerden, demir eksikliği durumlarından, diyaliz durumlarından ve hemoglobinopatilerden etkilendiği için bu alanlarda kullanımı sınırlıdır (148,149).

Fruktozamin ve Glike Albümin

Fruktozamin serumdaki tüm proteinlerin glikasyonunu göstermektedir ve 2-3 haftalık glisemik durum hakkında bilgi sağlamaktadır. Düzeylerinin serumdaki protein konsantrasyonundan etkilendiği bilinmektedir.

Glikasyonu gösteren bir diğer parametre de glike albumin'dir. Albuminin yarı ömrü yaklaşık 20 gün olduğu için 2-3 haftalık glisemik düzeyi yansıttığı bildirilmektedir. Albuminin glikasyona uğrayan yüzdesini gösterdiği için albümin konsantrasyonlarındaki değişikliklerden etkilenmediği bildirilmiştir. Anemi ve hemoglobinopatiler gibi HbA1c'nin kullanılamadığı durumlarda klinik olarak anlamlı veriler sağladığı bilinmektedir.

Glike albümin düzeylerinin gebeliğin başlangıcından ortalarına doğru düştüğü gösterilse de, gebeliğin ortasından sonuna doğru düzeylerinde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (150,151).

Diyabetik gebelerde yapılan bir çalışmada 2. trimesterden 3. trimestere geçilen haftalarda HbA1c düzeylerinin arttığı, ferritin ve transferrin saturasyonunun azaldığı gösterilirken, GA düzeylerinin anlamlı bir değişiklik göstermediği bildirilmiştir. Bu yüzden demir eksikliği durumlarından etkilenmeyen GA'nın gebelikteki glisemik düzeylerin belirlenmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (151,152).

GDM'li hastalarda insülin direncinin gebelik haftası ilerledikçe arttığı bilinmektedir (153,154). GDM'li gebelerde yapılan bir çalışmada HbA1c düzeylerinin insülin direnci ve diyastolik kan basıncı ile pozitif yönde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada açlık ve 75 g OGTT'nin 2. saatindeki glukoz değerlerinin GA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin HbA1c'den daha güçlü olduğu, bu yüzden GA düzeylerinin postprandiyal hiperglisemiye daha iyi yansıttığı bildirilmiştir (153). Benzer bir çalışmada hem GDM'li hem de normal glukoz toleransına sahip gebelerde GA düzeyleri HbA1c, açlık ve 2. saat glukoz değerleri ile korele bulunmuştur. Ayrıca serum ferritin düzeylerinin referans aralıkta bulunduğu saptanmıştır. Bu durumun tüm gebelere uygulanan ulusal demir ve folik asit takviyesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (155).

Capote ve ark. (139) gebe olmayan popülasyonda yaptıkları çalışmada, bizim de çalışmamızda kullandığımız Glycated Serum Protein (GSP, Diazyme) testini analitik olarak değerlendirmişlerdir. GSP sonuçlarını HbA1c ve sadece GA ölçümüne spesifik olan bir kit ile karşılaştırmışlardır. Hesapladıkları %GA'nın albümine spesifik olarak ölçüm yapan kit ile mükemmel derecede korele olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarında serum albümin düzeyi 3.4 g/dL'nin altında olan 17 kişinin 7 tanesinde GA ile HbA1c sonuçlarının tutarsız olduğunu saptamışlar ve bu durumun GSP'nin abumine spesifik olmayıp serumdaki total glikozillenmiş proteinleri ölçmesine bağlı olabileceğini iddia etmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzda GDM'li ve normal glukoz toleransına sahip gebeler arasında GA düzeylerinin farklı olmadığı saptandı. Yine GA düzeylerinin OGTT esnasında elde edilen glukoz değerleri ile de korele olmadığı bulundu. Ayrıca GSP

sonuçları ve verilen formülle hesaplanan %GA değerleri HbA1c ile uyumlu bulunmamıştır. Çalışma grubumuzdaki gebelerin, %50'sinin albumin düzeyleri 3.4 g/dL'nin altındaydı. Bu durum, gebeliğin dilüsyonel etkisinden kaynaklanan albümin düşüklüğünün glike albumin sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Gebelik esnasında proteinlerin dilüsyonel olarak azalmasından dolayı serum fruktozamin düzeylerinin gebelik süresi ilerledikçe düştüğü gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada GDM ile normal glukoz toleransına sahip gebeler arasında fruktozamin düzeyleri açısından herhangi bir farklılık bulunmazken, bu gruplar gebe olmayan popülasyon ile karşılaştırıldığında fruktozamin düzeylerinin gebelikte (GDM ve normal glukoz toleransı dahil) daha düşük olduğu saptanmıştır. Buna sebep olarak da fruktozaminin glukoz değerlerinden daha çok albümin düzeylerinden etkilenmesi gösterilmiştir (156). Ülkemizde yapılan bu çalışmanın sonuçları bizim elde ettiğimiz sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

HbA1c

Gebe olmayan popülasyonda DM'nin hem tanı hem de takibinde sıklıkla kullanılmasına rağmen gebelikte kullanımı hala tartışmalıdır. HbA1c'nin gebelik esnasında bifazik bir dağılım gösterdiği, gebeliğin 24. haftasında en düşük düzeylerdeyken 3. trimesterde glukoz düzeylerinden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir (157). 3. trimesterde GDM tanısı için kullanıldığında duyarlılığının orta-yüksek derecede olmasına rağmen, özgüllüğü oldukça düşük bulunmuştur (158).

HAPO çalışmasında glukoz değerlerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisinin HbA1c'ye oranla daha güçlü olduğu ve OGTT'ye alternatif olamayacağı bildirilmiştir (61).

ABD'de ACOG ve USPSTF tarafından HbA1c'nin diyabetik gebelerin yönetiminde kullanılmasına dair bir standardizasyon olmamasına rağmen, ADA diyabetik gebeliğin takibinde HbA1c'nin kullanımını (hedef değer <%6) önermektedir (20,45,77).

HbA1c'nin gebelikteki referans aralığının ne olması gerektiği konusunda bir konsensüs bulunmamakla birlikte, çalışmalarda HbA1c değerlerinin gebe olmayanlara göre, gebelik esnasında düştüğü gösterilmektedir. Sağlıklı gebelerde, tüm gebelik boyunca, HbA1c referans aralığının %4-5.5 arasında olduğunu bildiren yayınların yanı sıra trimesterlere göre de farklı referans aralıkları önerilmiştir (159,160). Trimester bazında oluşan farklılıkların gebeliğin başlangıcında glukoz değerlerinin düşük düzeylerde olması ve gebelikte eritrosit yaşam ömrünün kısalması sonucunda eritrositlerin daha az glukozla maruz kalması nedeniyle oluşabileceği düşünülmektedir

(32,161). Radder ve ark. 3. trimesterdeki HbA1c düzeylerindeki görece artışın postprandiyal glukoz değerlerindeki artıştan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (162). Bizim HbA1c sonuçlarımız da hem açlık hem 1. saat glukozu ile korele bulunmuştur. Ayrıca regresyon analizinde de 1. saat glukozun HbA1c'nin önemli bir belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Bu da postprandiyal glukoz yüksekliğinin bir göstergesidir.

Rajput ve ark. (158) 75 g OGTT ile GDM tanısı alan gebelerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak yüksek HbA1c düzeylerinin bulunduğunu göstermişlerdir. Yine Şevket ve ark. (163) yaptıkları çalışmada IADPSG ile tanı koydukları GDM hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek HbA1c düzeylerinin bulunduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde HbA1c düzeylerinin GDM'li grupta normal glukoz toleransına sahip gebelere oranla anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık. HbA1c düzeyleri açlık ve 60. dk glukoz değerleri ile korele bulunurken, 120. dk glukoz değerleri ile herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

Vücuttaki demir depolarının azaldığı durumlarda HbA1c düzeylerinin glukozdan bağımsız olarak arttığı bilinmektedir (164,165). Gebe olmayan premenapozal kadınlarda HbA1c'nin eritrosit sayısı ile pozitif yönde, hemoglobin, MCV ve MCH ile negatif yönde ilişki olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında en güçlü korelasyonun MCH ile olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada yapılan regresyon analizinde HbA1c düzeylerini en güçlü MCH olmak üzere, açlık glukozu ve yaşın belirlediği gösterilmiştir (166). MCV ve MCH düzeylerindeki düşüşün demir eksikliğinin karakteristik özellikleri olmakla birlikte, hemoglobinden ve eritrosit sayısından daha önce anormal düzeylere gelmiş olabileceği düşünülmüştür (167).

Gebelerde HbA1c düzeylerinin gebeliğin başına göre son trimesterde arttığı, serum ferritin ve transferrin saturasyonu ile de negatif korelasyonu olduğu gösterilmiştir. HbA1c düzeylerinin glukozdan ziyade demir depolarından etkilendiği, Glike Albümin düzeylerinin ise bu durumdan etkilenmediği gösterilmiştir (151). Yine demir düzeyleri düşük olan hastalarda, demir tedavisi ile HbA1c değerlerinin glukoz düzeylerinden bağımsız olarak düştüğü gösterilmiştir (168,169). Demir eksikliği durumlarında HbA1c düzeylerindeki artışın mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte çeşitli görüşler mevcuttur. Demir dengesinin bozulduğu durumlarda eritrosit yapımının azaldığı, dolaşımdaki matur eritrositlerin daha uzun süre glikasyona maruz kalmasıyla HbA1c düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (170). Başka bir mekanizmanın hemoglobinin kuarterner yapısındaki değişimi olabileceği öngörülmüş ve bu değişim sonucunda hemoglobinin glikasyona daha yatkın bir duruma gelebileceği bildirilmiştir (165).

Bu konuda farklı bir bakış açısı ise lipid peroksidler üzerinedir. Demir Eksikliği Anemisi olan hastalarda antioksidan sistemin azalıp MDA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (171,172). Anemisi olan hastalarda MDA ve fruktozamin düzeyleri ölçülmüş, demir tedavisi sonucunda hem MDA hem de fruktozamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir. MDA gibi maddelerin artışının yanısıra, demir eksikliği gibi antioksidan sistemi azaltan durumlarda protein glikasyonunun arttığı bildirilmiştir. Demir eksikliği tedavisi sonrası HbA1c düzeylerindeki düşüşün de bu mekanizmadan kaynaklanmış olabileceği öne sürülmektedir.

Çalışmamızda MCV değerleri HbA1c düzeyleri ile negatif korelasyon gösterirken eritrosit sayısı, hemoglobin, demir, demir bağlama, transferrin ve ferritin HbA1c ile korele olmadığı saptanmıştır. Ayrıca yaptığımız lineer regresyon analizinden elde ettiğimiz sonuçlar da gebeliğin 24-28. haftalarında ölçülen HbA1c düzeylerinin en güçlü belirleyicisinin MCV olduğunu göstermektedir. Diğer belirleyiciler olan açlık ve 1. saat glukozun etkisi daha düşük olarak bulunmuştur. Her ne kadar bu sonuçlar HbA1c'nin açlık ve postprandiyal hiperglisemiden etkilendiğini gösterse de, en güçlü belirleyici MCV olduğu için gebelerde görülen hematolojik değişiklikler nedeniyle HbA1c'nin kullanımının sınırlı olduğu söylenebilir.

1,5- Anhidroglusitol

Bir monosakkarit olan 1,5-AG normoglisemik durumlarda vücutta sabit konsantrasyonlarda bulunurken hiperglisemi varlığında, glukozun tubuler 1,5-AG'nin geri emilimini engellemesi sonucunda, düzeyleri düşmektedir. Bu yüzden özellikle hiperglisemik dalgalanmaların gösterilmesinde ve kısa süreli hipergliseminin belirlenmesinde kullanılmaktadır (111,173).

Kim ve ark. (115) T2DM'li evre 4-5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda eGFR'nin 1,5-AG düzeylerine etkisi olduğunu göstermişlerdir. Yine başka çalışmalarda üremi ve KBY'li olgularda 1,5-AG düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü ve bu gruplarda kreatinin düzeyleri ile negatif korele olduğu gösterilmiştir (174). Çalışmamıza dahil olan gebelerde renal bozukluk olup olmadığını saptamak amacıyla kreatinin düzeyleri ölçümünü gerçekleştirdik. MDRD ve Cockcroft-Gault formüllerinin gebelikte doğruluğunun azaldığını bildiren yayınlar nedeniyle çalışmamızda eGFR hesaplaması için CKD-EPI formülünü kullandık (175). Tüm gebelerimizde kreatinin değerleri referans aralıkta bulundu ve gebelerde hesaplanan GFR'nin 1,5-AG düzeylerine herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı.

Net olarak mekanizması açıklanamasa da ürik asid, 1,5-AG ve glukozun böbrek tubullerinden geri emilim mekanizmalarının ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (100–103). Bu ilişkiyi belirlemek amacıyla çalışma grubumuzdaki gebelerde serum ürik asid düzeylerini ölçtük. Elde ettiğimiz sonuçlarda ürik asit düzeyleri ile 1,5-AG ve glukoz değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Ürik asit düzeyleri GFR ile negatif yönde ilişkili bulunmuştur.

OGTT ile ilişkisi

OGTT GDM tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır. Ancak bu testin uygulanması hastalar açısından oldukça zahmetlidir. Bu amaçla glisemik belirteçler olan HbA1c ve Fruktozamin GDM'nin tanısı açısından denenmiştir fakat duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımıza göre, HbA1c'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen MCV'den etkilendiği, Glike Albumin'in ise ayrımı yapamadığı belirlenmiştir.

Goto ve ark (108) sadece erkek popülasyonda, 75 g OGTT ile 1,5-AG düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında, açlık anındaki 1,5-AG düzeylerinin yükleme sonrası 2. saat glukoz değerleri ile korele olduğunu saptamışlardır. Yamanouchi ve ark. (176) bozulmuş glukoz toleransına sahip gebe olmayan popülasyonda yaptıkları çalışmada, 1,5-AG değerlerinin 75 g OGTT yüklemesinin ardından alınan 30, 60, 90 ve 120. dk glukoz değerlerinin ortalaması ile güçlü negatif korelasyona sahip olduğunu, Hba1c'nin ise zayıf pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada OGTT sonrası 2. saat glukoz değerleri ile 1,5-AG değerleri arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Tam ve ark. (177) WHO'nun belirlediği kriterler ışığında GDM ve gestasyonel bozulmuş glukoz toleransı (GIGT) ile 1,5-AG arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Açlık glukozu ile 1,5-AG değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanamazken, 1,5-AG'nin 2. saat glukoz değerleri ile karşılaştırılması hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Bizim çalışmamızda 1,5-AG düzeylerinin OGTT esnasındaki 60. dk glukoz ile orta düzeyde korele olduğu saptanırken açlık ve 120. dk glukozu ile herhangi bir korelasyon saptanamamıştır.

OGTT esnasında 1,5-AG düzeylerinin değişimini inceleyen bir çalışmada, açlık anındaki 1,5-AG düzeylerinin 30 ve 60. dk'larda değişmediği ancak 90 ve 120. dk'larda anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu yükselme ise glukoz yüklemesi sonrası 1,5-

AG'nin hücre içinden hücre dışına çıkışına bağlanmıştır ve bu yüksekliğin klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmüştür (108). Yine gebelerde yapılan bir çalışmada 1,5-AG düzeyleri OGTT yükleme öncesi ve yükleme sonrası çalışılmış ve 1,5-AG düzeylerinde anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır. 1,5-AG düzeylerinin gebe olmayan popülasyonda olduğu gibi glukoz yüklemesinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır (177).

Bizim çalışmamızda da OGTT esnasındaki açlık, 60 ve 120. dk 1,5-AG değerleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Gebelerde Kullanım

1,5-AG düzeylerinin gebelerde kullanımı tartışma konusu olmaya devam etmektedir. 1990 yılında Tetsuo ve ark. (178) gebelerde 1,5-AG düzeylerinin referans aralığını tanımlamaya çalışmışlardır. Gebelik esnasındaki 1,5-AG düzeylerindeki değişimin hafif düzeydeki karbohidrat metabolizması değişikliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Dworacka ve ark. (179) gebeliklerinin 5-38. haftalarında bulunan 55 gebede (28 GDM, 27 gebelik öncesi DM) evde kan glukozu takibi (Self Monitoring of Blood Glucose, SMBG) verileri ile HbA1c ve 1,5-AG düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. T2DM'li gebe olmayan popülasyondakine benzer şekilde, 1,5-AG düzeyleri ile günlük maksimal glukoz düzeyleri ve hiperglisemik pikler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır. Nowak ve ark. (113) T1DM'li gebelerde yaptıkları çalışmada, gebelerden elde ettikleri 7 günlük devamlı glukoz monitorizasyon sistemi (continuous glucose monitoring system, CGMS) verileri ile 1,5-AG ve HbA1c düzeylerini karşılaştırmışlardır. 1,5-AG düzeylerinin ortalama glukoz düzeyleri ve maksimum glukoz düzeyleri ile güçlü korele olduğu saptanırken, HbA1c düzeylerinin ortalama glukoz düzeyleri ile zayıf ilişkili olduğu ve maksimum glukoz değerleri ile korelasyon olmadığını saptamışlardır.

Pal ve ark. (180) gebe olmayan popülasyonda yaptıkları çalışmada 1,5-AG düzeylerinin T1DM'lilerde T2DM'ye nazaran daha düşük olduğunu; Delaney ve ark. (181) ile Wright ve ark. (182) T1DM'li gebelerde 1,5-AG düzeylerinin T2DM'lilere oranla daha düşük olduğunu göstermişlerdir. GDM'lilerde ise glukoz toleransındaki bozukluk diğer tiplere oranla daha az olduğu için, 1,5-AG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular da 1,5-AG'nin gebelikte kullanımının gebe olmayan popülasyondan farklı olmadığını desteklemektedir.

Boritza ve ark. (183) gestasyonel haftalara göre ayırdıkları GDM'li (GDM tanısı IADPSG'nin önerilerine göre konulmuş) ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde 1,5-AG düzeylerini karşılaştırmışlardır. 1,5-AG düzeylerinin gebelik haftası ilerledikçe anlamlı olarak azaldığını, bu durumun GFR artışı, gebelik esnasında oluşan glukozüri ve gebeliğin dilüsyonel etkisinden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir. 1,5-AG'nin 13-23. haftalar arasında GDM tanısında kullanılabileceğini, daha sonraki haftalarda ise ayırım yapamadığını belirtmişlerdir. Bu durumun gebeliğin ilerleyen haftalarında glukozüriye sebep olan hemodinamik değişikliklerden (HPL artışı gibi) kaynaklanmış olabileceğini bildirmişlerdir.

Kilpatrick ve ark. (112) gebeliklerinin 24-39. haftalarında bulunan normal glukoz toleransına sahip 38 gebede, OGTT sırasında gelişen glukozüri ile 1,5-AG değerlerini karşılaştırmışlardır. OGTT sonucunda benzer plazma glukoz değerleri bulunan gebelerin, renal glukoz atılımlarındaki farklılıktan dolayı serum 1,5-AG düzeylerinin farklı olduğunu, glukozüri görülenlerde serum 1,5-AG düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada 1,5-AG referans intervalinin geniş olmasının, bireysel renal glukozüri eşiğindeki varyasyonlardan kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da 1,5-AG düzeyleri açlık ve 2. saat glukoz değerleri ile ilişkili olmamasına rağmen OGTT esnasında maksimum glukoz konsantrasyonuna ulaşılan 1. saat glukoz düzeyleri ile negatif korele bulunmuştur. Bu bulgu da SMBG ve CGMS'de elde edilen maksimal glukoz düzeyinin 1,5-AG ile korele olmasıyla uyumludur (113,179). Glukozürinin 1,5-AG düzeylerini belirlediği ve gebelikte glukozüri eşiğinin azaldığı bilinmektedir. Çalışmamızda gebeliğin 24-28. haftalarında ölçülen 1,5-AG'nin GDM'lilerde normal glukoz toleransına sahip gebelerden anlamlı olarak düşük bulunması gebelikteki renal glukozüri eşiğindeki varyansın 1,5-AG'nin klinik olarak kullanımını kısıtlamadığını düşündürmektedir. Yamanouchi ve ark. da gebe olmayan popülasyonda renal glukozüri eşiğindeki varyasyonun 1,5-AG'nin klinikte kullanılabilirliğine ciddi bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (176).

Makrozomi Riski ile İlişkisi

Diyabetik gebelerde komplikasyonların gelişimini engellemek amacıyla sıkı glisemik kontrol gerekmektedir. Bu kontrolün takibi açısından HbA1c ve daha fazla olmak üzere SMBG ve CGMS kullanılmaktadır. Makrozomi gelişimi açısından bir çok faktörün etkili olduğu bilinse de, bugüne kadar glisemik kontrolü optimal olarak gösterdiğine inanılan parametrelerin kısıtlılıklarının bulunduğu bilinmektedir (182). HbA1c uzun dönem glisemik durumu yansıttığı için makrozomi riskini tam anlamıyla ortaya koyamazken

(184), SMBG'nin uygulanması oldukça zahmetlidir ve spesifik olarak hiperglisemik dalgalanmaları yansıtamayabileceği bildirilmiştir (185). CGMS'nin tüm gebelere uygulanması mümkün olmamakla birlikte aralıklı olarak kullanılması da makrozomi sıklığını azaltmamaktadır (186). Bu nedenle gebelik esnasında kısa süreli glisemik durumu gösterebilecek bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelik esnasında gözlenen hiperglisemi ve özellikle postprandiyal hipergliseminin LGA, makrozomi ve diğer morbiditeler ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (76). 1,5-AG düzeyleri de postprandiyal hiperglisemi ile korele olduğu için komplikasyonlarla ilişkisini göstermek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Nowak ve ark. (113) T1DM'li gebelerdeki çalışmalarında makrozomik bebek doğuran annelerin %80'inde HbA1c düzeylerinin hedeflenen değer olan %6'dan düşük olduğunu bulmuşlardır. 1,5-AG düzeylerinin ise makrozomik bebeklerin annelerinde ikinci ve üçüncü trimesterde anlamlı olarak düşük olduğunu ve lojistik regresyon analizinde de 3. trimester 1,5-AG düzeylerinin makrozomi riskinin belirlenmesinde en güçlü belirteç olduğunu göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada diyabetik gebelerde (T1DM, T2DM ve GDM) 1,5-AG düzeylerinin doğum ağırlığı ile negatif korele olduğu gösterilirken HbA1c için herhangi bir ilişki saptanamamıştır (181).

Wright ve ark. (182) 1,5-AG'nin doğum ağırlığı ile lineer olmayan negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında diyabetik gebelerde düşük 1,5-AG değerlerinde daha büyük korelasyon olduğunu saptamışlardır. Gebe olmayan popülasyonda 1,5-AG düzeylerinin postprandiyal hiperglisemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik esnasında gözlenen postprandiyal hipergliseminin fetal aşırı büyüme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda glukoz yüklemesi ile GDM'si bulunmadığına karar verilmiş olan gebelerin 4'ünde 1,5-AG düzeyleri çok düşük olarak tespit edilmiştir ($< 6,1 \mu\text{g/mL}$). Bu gebelerin doğum raporları incelendiğinde bir tanesinin makrozomik olduğu, bir diğerrinin ise yenidoğan yoğun bakım servisine yatırıldığı saptanmıştır. Bu sonuçlar da OGTT tarafından yakalanamayan postprandiyal hipergliseminin doğum ağırlığına bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim sonuçlarımıza göre açlık 1,5-AG düzeyleri OGTT sırasında 1. saat glukozu ile negatif yönde korele bulunmuştur. Ayrıca regresyon analizinde 1,5-AG'nin en kuvvetli belirleyicisinin yine 1. saat glukoz değerleri olduğu saptanmıştır. Daha önce de belirttiğimiz gibi, OGTT'nin birinci saatinde en yüksek plazma glukoz seviyelerine ulaşılmaktadır. Çalışma grubumuzdaki GDM'li gebelerde, gebe olmayan popülasyondaki glukozüri eşiği olan 180 mg/dl OGTTnin 1. saatinde aşılmıştır. Bu bulgu 1,5-AG'nin özellikle postprandiyal hiperglisemi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Yapılan başka

bir çalışmada 180 mg/dL üzerindeki plazma glukoz değerleri ile 1,5-AG arasında sınırdaki korelasyon saptandığı ve glisemik durumun değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (187).

Regresyon analizi sonuçlarımıza göre 1. saat glukozu HbA1c düzeylerini de etkilemektedir ancak MCV'nin daha kuvvetli belirleyici olduğu tespit edilmiştir. Gebelikte HbA1c kullanımının en büyük kısıtlılığı demir eksikliğine bağlı yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasıdır. T2DM'lilerde yapılan bir çalışmada 12 günlük sürekli glukoz ölçümü (continuous glucose monitoring, CGM) sonuçları incelenmiş, glisemik değişikliğin, özellikle postprandiyal yüksekliklerin retrospektif değerlendirilmesinde en iyi göstergenin 1,5-AG olduğu bildirilmiştir (187). Sonuç olarak GDM tanısında kısa dönemdeki postprandiyal yükseklikleri göstermesi açısından 1,5-AG kullanımının faydalı olacağını düşünüyoruz.

Gebelerde HbA1c ve 1,5-AG ilişkisi

T1DM ve T2DM'li gebelerde HbA1c ve 1,5-AG düzeyleri arasında orta düzeyde bir korelasyon saptanırken, GDM'li gebelerde bu ilişki saptanamamıştır (113,181). Bu nedenle belirteçlerin kombine kullanımının gebelikteki komplikasyon riskinin belirlenmesinde daha iyi bir ayırım sağlayacağı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da hem normoglisemik hem de GDM'li gebelerde HbA1c düzeyleri ile 1,5-AG düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanamamıştır.

Eşik Değerler

HbA1c'nin DM tanısında %6.5 eşik değeri ile kullanılması bu belirtecin GDM tanısında da farklı bir eşik değeri belirlenerek kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu amaçla özellikle son zamanlarda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Rajput ve ark. (158) 75 g OGTT ile GDM tanısı alan gebeler ve sağlıklı gebelerde HbA1c düzeylerini karşılaştırmış, GDM'li grupta kontrollere göre anlamlı olarak yüksek düzeylerin bulunduğunu göstermişlerdir. GDM tanısını açlık ≥ 95 , 1. saat glukoz ≥ 180 ve 2. saat glukoz ≥ 155 ile koyduklarında, ROC analizinde AUC değerini 0.805 olarak bulurlarken, GDM tanısını IADPSG kriterlerine göre koyduklarında 0.683 olarak bulmuşlardır. IADPSG kriterleri ile yapılan analizde HbA1c için %5.25 eşik değerinin %83.1 duyarlılık ve %40.5 özgüllük ile GDM tanısını koyabildiğini göstermişlerdir. Çalışma sonucunda GDM tanısı için HbA1c'nin OGTT'nin yerini alamayacağı bildirilmekle birlikte, bu iki testin kombinasyonunun kullanımı önerilmiştir. Gebeliklerinin 24-28. haftalarında ölçülen HbA1c değeri %5.25 altında kalanların normal glukoz toleransına sahip olduğu,

%5.95'ten büyük değere sahip olanların direk olarak GDM tanısını alması gerektiği ve bu iki değer arasında kalan değerlerdeki bireylere OGTT yapılması gerektiği bildirilmiştir (158).

Çeşitli çalışmalarda benzer şekilde HbA1c eşik değerleri olarak %5.4 ve %5.7 gibi değerler önerilmiştir (163,188). Bu sonuçlar ile HbA1c kullanımının daha fazla zaman gerektiren, külfetli bir işlem olan ve birey içi CV'si yüksek olan OGTT'ye tam olarak alternatif olamasa da, OGTT'nin yapılma oranlarını azaltabileceği düşünülmektedir.

HbA1c için eşik değer belirleme çalışmalarından çok daha az sayıda olmak üzere 1,5-AG için de eşik değer belirleme çalışmaları yapılmıştır. Gebe olmayan popülasyonda OGTT esnasında elde edilen 2. saat glukozunun ≥ 200 mg/dL olmasıyla 1,5-AG arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla ROC eğrisi yapılmış ve 1,5-AG için 14.2 eşik değerinin duyarlılığının %78, özgüllüğünün %72 olduğu bulunmuştur (108). Gebelikteki eşik değerinin ne olacağı konusunda ise literatürde yeni olarak yayınlanmış tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada gebeliğin 13-23. haftalarındaki gebelerde 1,5-AG'nin ≤ 9.9 $\mu\text{g/mL}$ eşik değeriyle, GDM'li gebeleri kontrol grubundan %87 duyarlılık ve %94.1 özgüllük ile ayırt edebildiği gösterilmiştir(183).

ROC analizi sonuçlarımıza göre HbA1c ve 1,5-AG'nin eğrinin altında kalan alanları birbirine çok yakın olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 1,5-AG için eşik değeri 13 $\mu\text{g/mL}$ aldığımızda duyarlılık %82.5 özgüllük %60 bulunmuştur. HbA1c için ise % 5.05 eşik değerinde duyarlılık %75 özgüllük % 65 olarak saptanmıştır.

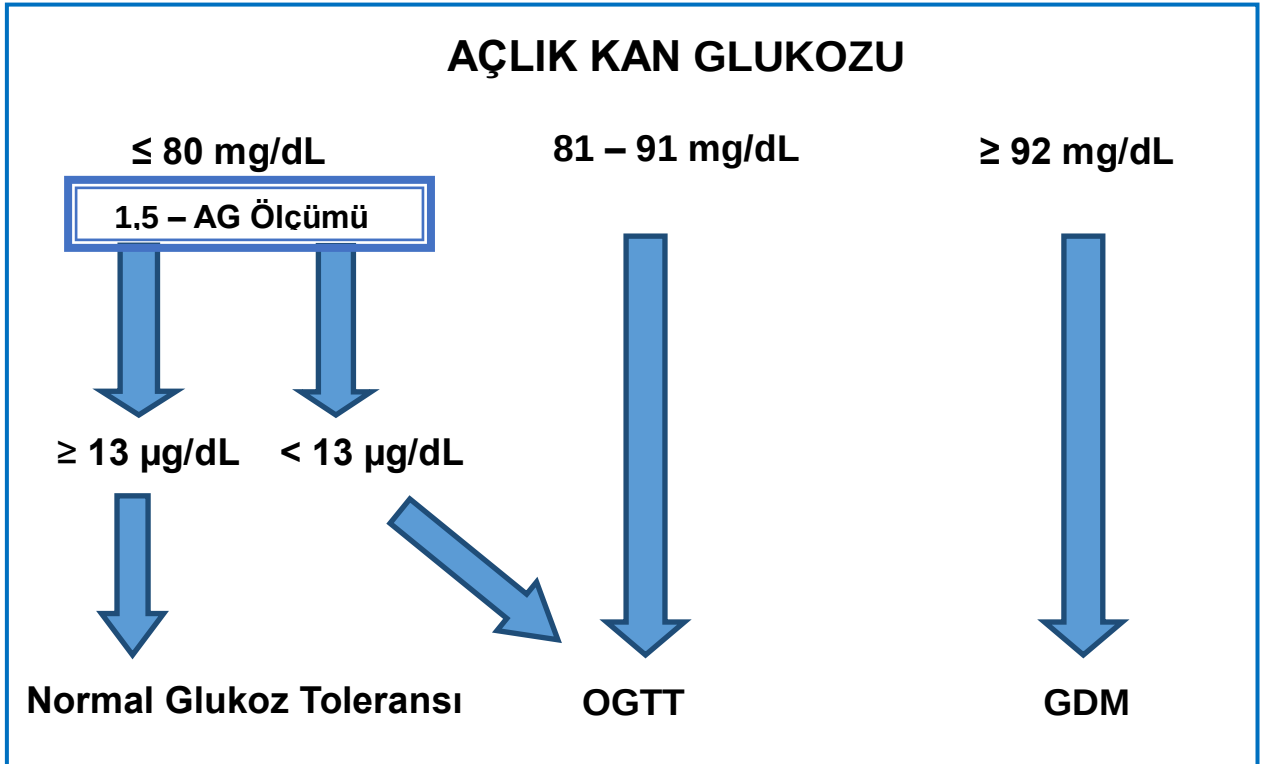
Pubmed tarama sonuçlarımıza göre gebelikte 1,5-AG çalışılan 12 yayın vardır. Bunların 7'sinde GDM ile ilişki araştırılmıştır. İkisinde normoglisemik gebeler ile GDM'liler arasında 1,5-AG düzeyleri farklı bulunmazken, 5'inde bizim sonuçlarımıza benzer şekilde düşüş bulunmuştur. Bu farklılıklar testin yapıldığı gebelik haftası, GDM için kullanılan tanı yöntemi ve eşik değerlerdeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Şu anda standardizasyonun olmaması en büyük problemdir.

IADPSG glisemik belirteçlerin GDM gelişimi açısından düşük risk grubunun belirlenmesinde kullanılabileceğini bildirmektedir. Çalışmamıza katılan popülasyonda, düşük risk grubunu belirleme açısından açlık glukozu, 1,5-AG ve HbA1c'nin tek başına kullanımının yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle OGTT'nin 1. saat glukoz değerleri ile korelasyon gösteren 1,5-AG ve HbA1c'nin

açlık glukozu ile kombine kullanımının düşük risk grubunu belirlemede daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmüştür.

Çalışma grubumuzda açlık glukozu 80 mg/dL'nin altında, 1,5-AG düzeyi 13.0 µg/dL'nin üzerinde olan gebeler normoglisemik kabul edildiğinde 19 gebenin OGTT yapılmadan dışlanması sağlanacaktır. Bu kriterlere uyan sadece 2 GDM hastası bulunmaktadır. İkisinin de HbA1c sonuçları % 5.05'in üzerindedir. Farklı süreleri göstermeleri, glukoz yüksekliğinden farklı mekanizmalarla etkilenmeleri ve kısıtlılıklarının farklı olması nedeniyle 1,5-AG ve HbA1c'nin birlikte kullanımının tanısal doğruluğu arttıracağını düşünüyoruz.

Bu veriler ışığında, GDM için bir tanı algoritması oluşturulmasının uygun olabileceğini düşündük. Açlık kan glukozu için IADPSG'nin önerdiği 2 eşik değer (düşük eşik değer olarak 80, yüksek eşik değer olarak 92 mg/dL) ve ek olarak 1,5-AG için daha önce belirlediğimiz eşik değer olan 13 µg/dL kullandık (Şekil 5).



Şekil 5. Açlık glukozu ve 1,5-AG'nin birlikte kullanımı

Açlık kan glukozu 92 mg/dL ve üzerinde olan 12 gebe direk olarak GDM tanısı alırken, 81 ile 91 mg/dL arasında olan 21 gebe OGTT adayı olmaktadır. Açlık kan

glukozu 80 mg/dL ve altında olan 47 gebenin 1,5-AG düzeylerine bakılarak OGTT ihtiyacı belirlenmektedir.

Bu yaklaşımla 12'si GDM 19 tanesi normoglisemik olmak üzere toplam 31 gebenin OGTT gereksinimi ortadan kalkacaktır. Duyarlılık %95, özgüllük %66 olarak bulunmuştur. Özellikle negatif prediktif değerin %90 olması GDM'nin dışlanması açısından iyi bir akış şeması sağlamaktadır. Ayrıca tek bir kan örneğinden 2 analizin yapılabilmesi hasta konforunu arttıracaktır. Maliyet açısından da OGTT gereksinimini azaltacağı için etkin olabileceğini düşünmekteyiz.

Boritz ve ark.(183) tarafından 13-23. haftalarda ölçülen 1,5-AG'nin GDM tanısı açısından daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sahip olduğunun gösterilmesi, açlık glukozu ve 1,5-AG kombinasyonunun daha erken haftalarda kullanımının tanısal doğruluğu arttırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmaya katılan gebelerin, GDM risk faktörlerinden birisi olan BMI ve gebelik esnasında alınan ağırlık verilerinin olmaması, 1,5-AG düzeylerini etkilediği bildirilen günlük süt ürünleri kullanım verileri ve çalışma grubumuzdaki gebelerin idrar glukoz verilerinin bulunmaması, gebelikte standart olarak verilen demir takviyesi kullanımının sorgulanmaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

GDM'nin tarama ve tanı testlerinde büyük farklılıklar bulunması ve henüz dünya çapında konsensus olmaması, testlerin yapılmasının önerildiği gebelik haftaları, kullanılacak eşik değerler hem pratikte hem de yapılan çalışmalarda büyük değişkenlik göstermektedir.

Sonuç olarak, gebelikte yükleme sonrası 1. saat glukoz değerleri ile 1,5-AG arasındaki ilişkinin gösterildiği sonuçlarımızın bu aşamada literatüre bir katkı olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca açlık glukozu ve 1,5-AG'nin birlikte kullanılması için önerdiğimiz yaklaşımın da faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

6 KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137–49.
2. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:176–85.
3. Nice, National Institute for Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. *Clin Guidel.* 2015;
4. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014.
5. O’Sullivan JB, Gellis SS, Dandrow R V, Tenney BO. The potential diabetic and her treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1966;27:683–9.
6. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:25–36.
7. Nayak PK, Mitra S, Sahoo JP, Daniel M, Mathew A, Padma A. Feto-maternal outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7:206–9.
8. Sacks DB, Fonseca V, Goldfine AB. Diabetes: Advances and controversies. *Clinical Chemistry.* 2011. p. 147–9.
9. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37.
10. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care.* 1992;15:815–9.
11. The day of diabetes: Coming soon to a person near you. *The Lancet.* 2010;376:1513.
12. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Supplement_1):S8–16.
13. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA.* 2014;311:1778–86.
14. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA.* 2013;309:2473–9.
15. Sørensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, et al. Residual β -cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care.* 2013;36:3454–9.
16. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, Krischer JP, Yu L, Mahon J, et al. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2013;36:2615–20.
17. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care.* 2008;31:899–904.

18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002. p. 1862–8.
19. Ziegler A-G, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L, et al. Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2012.
20. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. 2014. p. 414–20.
21. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000.
22. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: Is it all about the sugar? *Diabetes Care*. 2007;30.
23. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:247–53.
24. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:1667–72.
25. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol*. 1993;264(1 Pt 1):E60–7.
26. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Shimada A, Ikenoue S, Kadohira I, et al. Beta cell dysfunction and its clinical significance in gestational diabetes. *Endocr J*. 2010;57:973–80.
27. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Berkowitz K, Marroquin A, et al. Response of pancreatic beta-cells to improved insulin sensitivity in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000.
28. Murphy HR, Elleri D, Allen JM, Harris J, Simmons D, Rayman G, et al. Pathophysiology of postprandial hyperglycaemia in women with type 1 diabetes during pregnancy. *Diabetologia*. 2012;55(2):282–93.
29. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(2):185–92.
30. De Leeuw NK, Lowenstein L, Hsieh YS. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 1966;45:291–315.
31. Lurie S. Age distribution of erythrocyte population in late pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30(3):147–9.
32. Lurie S, Danon D. Life span of erythrocytes in late pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1992;80(1):123–6.
33. Zivný J, Kobilková J, Neuwirt J, Andrasová V. Regulation of erythropoiesis in fetus and mother during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1982;60(1):77–81.
34. Lurie S. Density distribution of erythrocytes in class A2 (insulin requiring) gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 1996;258(2):65–8.

35. Sayinalp S, Sozen T, Usman A, Dundar S. Investigation of the effect of poorly controlled Diabetes mellitus on erythrocyte life. *J Diabetes Complications*. 1995;9(3):190–3.
36. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol*. 1996;270(2 Pt 2):F338–43.
37. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013. p. 209–14.
38. Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol*. 1975;82(5):374–81.
39. Yu J, Zhou Y, Gui J, Li AZ, Su XL, Feng L. Assessment of the number and function of macrophages in the placenta of gestational diabetes mellitus patients. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2013;33(5):725–9.
40. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to Maternal Diabetes in Utero and DNA Methylation Patterns in the Offspring. *Immunometabolism*. 2013;1:1–9.
41. Cheng X, Chapple SJ, Patel B, Puszyk W, Sugden D, Yin X, et al. Gestational diabetes mellitus impairs nrf2-mediated adaptive antioxidant defenses and redox signaling in fetal endothelial cells in utero. *Diabetes*. 2013;62(12):4088–97.
42. Petrović O. How should we screen for gestational diabetes? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(2):54–60.
43. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 1989;73(4):557–61.
44. Avalos GE, Owens LA, Dunne F. Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a european population: Is it time for change? *Diabetes Care*. 2013;36(10):3040–4.
45. Bulletins--Obstetrics C on P, Mellitus GD. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):406–16.
46. Sacks DB. Diagnosis of gestational diabetes mellitus: It is time for international consensus. *Clin Chem*. 2014;60(1):141–3.
47. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: Detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26–32.
48. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995.
49. Yapa M, Simmons D. Screening for gestational diabetes mellitus in a multiethnic population in New Zealand. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;48(3):217–23.
50. Sievenpiper JL, McDonald SD, Grey V, Don-Wauchope AC. Missed follow-up opportunities using a two-step screening approach for gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(2).
51. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clinical Chemistry*. 2013. p. 1310–21.

52. O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes*. 1964;13:278–85.
53. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039–57.
54. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768–73.
55. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Heal Organ - Tech Rep Ser*. 1980;646:1–80.
56. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
57. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013;29(1):1–31.
58. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*. 2005.
59. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339–48.
60. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1395.
61. Lowe LP, Coustan DR, Metzger BE, Hadden DR, Dyer AR, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35:574–80.
62. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:505–8.
63. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:901–4.
64. Fehniger JE, Brown JS. Gestational diabetes is associated with increased risk of urinary incontinence up to 2 years postpartum. *Evid Based Nurs*. 2013;17(1):10–1.
65. Tettamanti G, Iliadou AN, Pedersen NL, Bellocco R, Altman D. Association between gestational diabetes mellitus and subsequent overactive bladder among premenopausal female twins. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2013;120(10):1289–95.
66. Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*. 2013;99(15):1118–21.
67. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*. 2002;100:925–30.

68. Johnstone FD, Nasrat AA, Prescott RJ. The effect of established and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:1009–15.
69. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American Family Physician.* 2001. p. 169–70.
70. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med.* 1998;7:292–5.
71. Simmons D, Thompson CF, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycaemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med.* 2000;17:830–4.
72. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann.* 1996;25:215–22.
73. Watson D, Rowan J, Neale L, Battin MR. Admissions to neonatal intensive care unit following pregnancies complicated by gestational or type 2 diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:429–32.
74. Aceti A, Santhakumaran S, Logan KM, Philipps LH, Prior E, Gale C, et al. The diabetic pregnancy and offspring blood pressure in childhood: A systematic review and meta-Analysis. *Diabetologia.* 2012;55(11):3114–27.
75. Mulford MI, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Alternative therapies for the management of gestational diabetes. *Clin Perinatol.* 1993;20(3):619–34.
76. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *The New England journal of medicine.* 1995.
77. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010. p. 676–82.
78. Marshall SM. Standardization of HbA1c: good or bad? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(7):408–11.
79. Saudek CD, Kalyani RR, Derr RL. Assessment of glycemia in diabetes mellitus: Hemoglobin A1c. *Journal of Association of Physicians of India.* 2005. p. 299–305.
80. Mcpherson R a, Pincus MR. Henry ' s Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 2007. 2007 p.
81. Chantelau E, Rech ME. Comments on “The response of GHb to stepwise plasma glucose change over time in diabetic patients”. *Diabetes Care.* 1994. p. 161.
82. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care.* 2003;26(3):881–5.
83. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The New England journal of medicine.* 1993.
84. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB. Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: From Chaos to order for improving diabetes care. *Clinical Chemistry.* 2011. p. 205–14.

85. Marshall SM. Standardization of HbA1c: good or bad? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:408–11.
86. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care*. 2011.
87. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A1c for diagnosing prediabetes and diabetes in obese Children and adolescents. *Diabetes Care*. 2011;34:1306–11.
88. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: A cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med*. 2011;154:303–9.
89. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabet Med*. 2007;24:843–7.
90. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1327–34.
91. Kurishita M, Nakashima K, Kozu H. Glycated hemoglobin of fractionated erythrocytes, glycated albumin, and plasma fructosamine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:1372–8.
92. Servo C, Pitkänen E. Variation in polyol levels in cerebrospinal fluid and serum in diabetic patients. *Diabetologia*. 1975 Dec;11(6):575–80.
93. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, Minoda S, Shinohara T, Moromizato H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol*. 1992 Aug;263(2 Pt 1):E268–73.
94. Yamanouchi T, Shinohara T, Ogata N, Tachibana Y, Akaoka I, Miyashita H. Common reabsorption system of 1,5-anhydro-D-glucitol, fructose, and mannose in rat renal tubule. *Biochim Biophys Acta*. 1996 Aug 29;1291(1):89–95.
95. Akanuma Y, Morita M, Fukuzawa N, Yamanouchi T, Akanuma H. Urinary excretion of 1,5-anhydro-D-glucitol accompanying glucose excretion in diabetic patients. *Diabetologia*. 1988 Nov;31(11):831–5.
96. True MW. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul;3(4):743–7.
97. Tazawa S, Yamato T, Fujikura H, Hiratochi M, Itoh F, Tomae M, et al. SLC5A9/SGLT4, a new Na⁺-dependent glucose transporter, is an essential transporter for mannose, 1,5-anhydro-D-glucitol, and fructose. *Life Sci*. 2005;76(9):1039–50.
98. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Habitual intake of dairy products influences serum 1,5-anhydroglucitol levels independently of plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2010 Oct;90(1):122–5.
99. Balis DA, Tong C, Meininger G. Effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on measurement of serum 1,5-anhydroglucitol. *J Diabetes*. 2014;6(4):378–80.
100. Gotoh M, Li C, Yatoh M, Iguchi A, Hirooka Y. Serum uric acid concentrations in type 2 diabetes: Its significant relationship to serum 1,5-anhydroglucitol concentrations. *Endocr Regul*. 2005;39(4):119–25.
101. Li S, Sanna S, Maschio A, Busonero F, Usala G, Mulas A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in sardinia and chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007;3(11):2156–62.

102. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose co-transport (SGLT) inhibitors. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Annals of Medicine*. 2012. p. 375–93.
103. Ouchi M, Oba K, Aoyama J, Watanabe K, Ishii K, Yano H, et al. Serum uric acid in relation to serum 1,5-anhydroglucitol levels in patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1436–41.
104. Wang Y, Zhang YL, Wang YP, Lei CH, Sun ZL. A study on the association of serum 1,5-anhydroglucitol levels and the hyperglycaemic excursions as measured by continuous glucose monitoring system among people with type 2 diabetes in China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012 May;28(4):357–62.
105. Nowatzke W, Sarno MJ, Birch NC, Stickle DF, Eden T, Cole TG. Evaluation of an assay for serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer. *Clin Chim Acta*. 2004 Dec;350(1-2):201–9.
106. Ouchi M, Oba K, Yamashita H, Okazaki M, Tsunoda M, Ohara M, et al. Effects of sex and age on serum 1,5-anhydroglucitol in nondiabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(5):288–95.
107. Herman WH, Dungan KM, Wolfenbutter BHR, Buse JB, Fahrback JL, Jiang H, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1689–94.
108. Goto M, Yamamoto-Honda R, Shimbo T, Goto A, Terauchi Y, Kanazawa Y, et al. Correlation between baseline serum 1,5-anhydroglucitol levels and 2-hour post-challenge glucose levels during oral glucose tolerance tests. *Endocr J*. 2011;58(1):13–7.
109. Buse JB, Freeman JLR, Edelman S V, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther*. 2003 Jan;5(3):355–63.
110. Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): new clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994 Oct;24 Suppl:S261–8.
111. Dungan KM. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008 Jan;8(1):9–19.
112. Kilpatrick ES, Keavilt BG, Richmond KL, Newland P, Addison GM. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentrations are influenced by variations in the renal threshold for glucose. *Diabet Med*. 1999 Jun;16(6):496–9.
113. Nowak N, Skupien J, Cyganek K, Matejko B, Malecki MT. 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013 Feb 2;7–11.
114. Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. Plasma 1,5-anhydroglucitol concentration in patients with end-stage renal disease with and without diabetes mellitus. *Nephron*. 1992 Jan;61(2):181–6.
115. Kim WJ, Park C-Y, Lee K-B, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol concentrations are a reliable index of glycemic control in type 2 diabetes with mild or moderate renal dysfunction. *Diabetes Care*. 2012 Feb 1;35(2):281–6.
116. Yamagishi S, Ohta M. Serum 1,5-anhydro-D-glucitol levels in liver cirrhosis. *Acta Diabetol*. 1998 Apr;35(1):65–6.

117. Koga M, Murai J, Saito H, Mukai M, Toya D, Tanaka N, et al. 1,5-Anhydroglucitol levels are low irrespective of plasma glucose levels in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem.* 2011;48(Pt 2):121–5.
118. Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol is associated with diabetic retinopathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2012 Sep;29(9):1184–90.
119. Armbruster DA. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical Chemistry.* 1987. p. 2153–63.
120. Van Dieijen-Visser MP, Seynaeve C, Brombacher PJ. Influence of variations in albumin or total-protein concentration on serum fructosamine concentration. *Clinical chemistry.* 1986. p. 1610.
121. Schleicher ED, Mayer R, Wagner EM, Gerbitz KD. Is serum fructosamine assay specific for determination of glycated serum protein? *Clin Chem.* 1988;34:320–3.
122. Guthrow CE, Morris MA, Day JF, Thorpe SR, Baynes JW. Enhanced nonenzymatic glucosylation of human serum albumin in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979;76(9):4258–61.
123. Winocour PH, Bhatnagar D, Reed P, Dhar H. Does the measurement of serum fructosamine accurately reflect levels of glycated albumin in insulin-dependent diabetes? *Ann Clin Biochem.* 1987;24 (Pt 1):47–52.
124. Ai M, Otokozawa S, Schaefer EJ, Asztalos BF, Nakajima K, Shrader P, et al. Glycated albumin and direct low density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta.* 2009;406:71–4.
125. Roohk HV, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J diabetes Sci Technol.* 2008;2:1114–21.
126. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem.* 1983;258(10):6142–6.
127. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated albumin is a better indicator for glucose excursion than glycated hemoglobin in type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J.* 2008;55(3):503–7.
128. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care.* 1995;18:440–7.
129. Olufemi S, Talwar D, Robb DA. The relative extent of glycation of haemoglobin and albumin. *Clin Chim Acta.* 1987;163:125–36.
130. Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method. *Clin Chim Acta.* 2004;346:135–43.
131. Koga M, Murai J, Saito H, Matsumoto S, Kasayama S. Effects of thyroid hormone on serum glycated albumin levels: Study on non-diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;84(2):163–7.
132. Koga M, Saito H, Mukai M, Otsuki M, Kasayama S. Serum glycated albumin levels are influenced by smoking status, independent of plasma glucose levels. *Acta Diabetol.* 2009;46(2):141–4.

133. Koga M, Matsumoto S, Saito H, Kasayama S. Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocr J.* 2006;53(3):387–91.
134. Nishimura R, Kanda A, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, et al. Glycated albumin is low in obese, non-diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;71(3):334–8.
135. Kouzuma T, Usami T, Yamakoshi M, Takahashi M, Imamura S. An enzymatic method for the measurement of glycated albumin in biological samples. *Clin Chim Acta.* 2002;324(1-2):61–71.
136. Webster D. A study of the interaction of bromocresol green with isolated serum globulin fractions. *Clin Chim Acta.* 1974;53(1):109–15.
137. Kouzuma T, Uemastu Y, Usami T, Imamura S. Study of glycated amino acid elimination reaction for an improved enzymatic glycated albumin measurement method. *Clin Chim Acta.* 2004;346(2):135–43.
138. Koetje PMJL, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman MEA, Peeters LL. Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas. *Reprod Sci.* 2011;18:456–62.
139. Rodriguez-Capote K, Tovell K, Holmes D, Dayton J, Higgins TN. Analytical Evaluation of the Diazyme Glycated Serum Protein Assay on the Siemens ADVIA 1800: Comparison of Results Against HbA1c for Diagnosis and Management of Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):192–9.
140. Xiang AH, Kjos SL, Takayanagi M, Trigo E, Buchanan TA. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in hispanic women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 2010;59(10):2625–30.
141. Lao TT, Ho L-F, Chan BCP, Leung W-C. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2006. p. 948–9.
142. Getahun D, Nath C, Ananth C V., Chavez MR, Smulian JC. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5).
143. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, Connelly PW, et al. Fetal Sex and Maternal Risk of Gestational Diabetes Mellitus: The Impact of Having a Boy. *Diabetes Care.* 2015;
144. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, Del Valle L, Galindo M, Perez N, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Perez-Ferre N, CusiHuallpa I, Jimenez S, Garcia de la Torre N, Fernandez MD, Montanez C, Familiar C C-P AL. Introduction of IADPSG Criteria for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus Results in Improved Pregnancy Outcomes at a Lower Cost in a Large Cohort of Pregnant Women: The St Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014;19.
145. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: Are the Criteria Proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Cost-Effective? *Diabetes Care.* 2012. p. 529–35.
146. Fuller KP, Borgida AF. Gestational Diabetes Mellitus Screening Using the One-Step Versus Two-Step Method in a High-Risk Practice. *Clin Diabetes.* 2014;32(4):148–50.
147. Yan J, Yang H. Gestational diabetes in China: challenges and coping strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(12):930–1.

148. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med*. 2004;21(7):657–65.
149. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clinical Chemistry*. 2001. p. 153–63.
150. Kurishita M, Nakashima K, Kozu H. Glycated hemoglobin of fractionated erythrocytes, glycated albumin, and plasma fructosamine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(5):1372–8.
151. Hashimoto K, Noguchi S, Morimoto Y, Hamada S, Wasada K, Imai S, et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care*. 2008 Oct;31(10):1945–8.
152. Koga M, Kasayama S. Clinical impact of glycated albumin as another glycemic control marker. *Endocr J*. 2010;57(9):751–62.
153. Pan J, Zhang F, Zhang L, Bao Y, Tao M, Jia W. Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet*. 2013;121(3):252–6.
154. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393–8.
155. Seshiah V, Balaji V, Srinivasan A, Balaji MS, Thiagarajah A. Comparison of Glycated Albumin (GA) and Glycosylated Hemoglobin (A1C) in monitoring glycemic excursions during pregnancy. 2013;2013(January):47–50.
156. Seker R, Ozdemir ED, Caglar GS, Demirtas S. Importance of HbA1c and Fructosamine As A Marker Of Glycemic Control and Evaluation Of Some Biochemical Parameters During Pregnancy. *Turkish J Biochem*. 2014;39(3):336–43.
157. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147(6):651–3.
158. Rajput R, Yogesh Yadav, Rajput M, Nanda S. Utility of HbA1c for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Oct;98(1):104–7.
159. O'Connor C, O'Shea PM, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(5):905–9.
160. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006;52(6):1138–43.
161. Lind T, Cheyne GA. Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins. *Br J Obstet Gynaecol*. 1979 Mar;86(3):210–3.
162. Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med*. 63(7):256–9.
163. Sevket O, Sevket A, Ozel A, Dansuk R, Kelekci S. The use of HbA1c as an aid in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *J Obs Gynaecol*. 2014;34(8):690–2.

164. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C levels among adults without diabetes in the National Health And Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2010;33(4):780–5.
165. Brooks, A. P.; Metcalfe, J.; Day, J. L.; Edwards MS. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A1c. *Lancet*. 1980;ii No. 818.
166. Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, Kasayama S. Association of erythrocyte indices with glycated haemoglobin in pre-menopausal women. *Diabet Med*. 2007;24(8):843–7.
167. Wright CM, Kelly J, Trail A, Parkinson KN, Summerfield G. The diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1028–31.
168. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126–8.
169. Tarim O, Küçükerdoğan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 1999;41(4):357–62.
170. Wright LAC, Hirsch IB. The challenge of the use of glycemic biomarkers in diabetes: Reflecting on hemoglobin A1C, 1,5-anhydroglucitol, and the glycated proteins fructosamine and glycated albumin. *Diabetes Spectrum*. 2012. p. 141–8.
171. Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;96(1-3):117–23.
172. Sundaram RC, Selvaraj N, Vijayan G, Bobby Z, Hamide A, Rattina Dasse N. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: Effect of treatment. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(10):682–5.
173. Yamanouchi T, Ogata N, Tagaya T, Kawasaki T, Sekino N, Funato H, et al. Clinical usefulness of serum 1,5-anhydroglucitol in monitoring glycaemic control. *Lancet*. 1996 Jun 1;347(9014):1514–8.
174. Shimizu H, Shouzu A, Nishikawa M, Omoto S, Hayakawa T, Miyake Y, et al. Serum concentration and renal handling of 1,5-anhydro-D-glucitol in patients with chronic renal failure. *Ann Clin Biochem*. 1999;36 (Pt 6):749–54.
175. Koetje PMJL, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman MEA, Peeters LL. Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockcroft-Gault and MDRD formulas. *Reprod Sci*. 2011;18(5):456–62.
176. Yamanouchi T, Inoue T, Ogata E, Kashiwabara A, Ogata N, Sekino N, et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Sep;101(3):227–33.
177. Tam WH, Rogers MS, Lau TK, Arumanayagam M. The predictive value of serum 1, 5-anhydro-D-glucitol in pregnancies at increased risk of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2001;108(7):754–6.
178. Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T. Serum levels of 1,5-anhydro-D-glucitol during the normal and diabetic pregnancy and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990 Jan;69(6):479–85.

179. Dworacka M, Wender-o EZ, Winiarska H, Borowska M, Zawiejska A, Pietryga M, et al. Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes. *Diabet Med*. 2006 Feb;23(2):171–5.
180. Pal A, Farmer AJ, Dudley C, Selwood MP, Barrow BA, Klyne R, et al. Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(2):252–7.
181. Delaney SS, Coley RY, Brown Z. 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;
182. Wright LA, Hirsch IB, Gooley TA, Brown Z. 1, 5-Anhydroglucitol and Neonatal Complications in Pregnancy Complicated by Diabetes. *Endocr Pract*. 2015;1:1–24.
183. Boritza KC, Dos Santos-Weiss ICR, Da Silva Couto Alves A, Réa RR, Pedrosa FO, De Souza EM, et al. 1,5 Anhydroglucitol serum concentration as a biomarker for screening gestational diabetes in early pregnancy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2014.
184. Evers IM, de Valk HW, Mol BWJ, ter Braak EWMT, Visser GHA. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002;45(11):1484–9.
185. Kerksen A, De Valk HW, Visser GHA. Do HbA1c levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? *Diabetologia*. 2006;49(1):25–8.
186. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes A randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1877–83.
187. Solnica B, Grzanka M, Kapusta M, Nowak N, Skupien J, Slowinska-Solnica K, et al. Association of retrospective markers of glycemia and the use of continuous glucose monitoring in white adults with type 2 diabetes mellitus--a preliminary report. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(1):e15–7.
188. O'Shea P, O'Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A(1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Ir Med J*. 2012;105(5 Suppl):29–31.

7 EKLER

EK 1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik esnasında gelişebilen, hamileliğin getirdiği olumsuz bir durumdur. Gebelik sırasında oluşan bu diyabet hastalığının hem anneye hem de doğacak çocuğa zararları mevcuttur. Bu nedenle gebelikte gestasyonel diyabet tanısının konması için kandaki glukoz düzeyinin son 10-15 günlük değişimini gösteren 1,5-Anhidroglusitol adlı belirteci araştırmayı planlıyoruz.

Bu nedenle rahatsızlığınız nedeniyle yapılması gereken rutin incelemeler için sizden alınacak kanların bir bölümünü bu araştırmaya yardımcı olmak üzere kullanabilmemiz için müsaadenizi istiyoruz. Araştırmamızın ileride bu hastalığın tanı ve tedavisine katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Yapılacak olan araştırmalar tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Bu çalışma için Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) esnasında rutin olarak sizden alınacak üç tüp kana ek olarak yaklaşık iki küçük tüp (5 ml-1 çorba kaşığı) kan alınacaktır. Bu örnekler sizin izniniz dışında başka bir çalışma için kullanılmayacaktır. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın;

Adı: Soyadı: Tarih: Tel:

Adres : İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;

Adı: Soyadı: Tarih:

Görevi : İmza:

Araştırma Yapan Araştırmacının
Adı-Soyadı: BARIŞ SAĞLAM

Tarih:

Tel: İmza:

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/22-04	Tarih: 13.06.2013			
	Prof.Dr.Banu ÖNVURAL'ın sorumlusu olduğu "Gestasyonel Diyabet(GDM) te 1,5 - Anhidroglusitol (1,5 - AG) ün Yeri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.				
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☒ H ☐	Katılmadı
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	Besti
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐ H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐ H ☒	

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL çalışmada sorumlu araştırmacı olduğu için proje görüşülürken toplantıda bulunmamıştır

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu