

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ
GEBELERDE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN, İRİSİN,
NESFATİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE SAĞLIKLI
GEBELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece MAZANOĞLU KUVANDIK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ

DENİZLİ – 2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ
GEBELERDE SERUM ADİPONEKTİN, LEPTİN, İRİSİN,
NESFATİN DÜZEYLERİNİN ÖLÇÜMÜ VE SAĞLIKLI
GEBELERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ece MAZANOĞLU KUVANDIK

DANIŞMAN

Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ

DENİZLİ – 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI' ya, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yaşar ENLİ ve araştırma görevlileri Dr. Saadet HAN ARSLAN ile Dr. Berker KORKMAZ'a verilerin çalışılmasında ve çalışmamızın yazım aşamasında tüm gücüyle yardımcı olan Tıbbi Biyoloji araştırma görevlisi Mücahit SEÇME'ye, yaşamımın tüm anlarında yanımda olan, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim annem Huriye MAZANOĞLU ve babam İsmet MAZANOĞLU'na, hayatıma girdiği günden itibaren bana sevgiyi, değer vermeyi, daha iyi bir insan olmayı öğreten ve daha birçok iyi duyguyu yaşatan sevgili hayat arkadaşım Dr. Anıl KUVANDIK'a, varlığı ile içimi huzurla dolduran canım kızım Birce KUVANDIK' a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ece MAZANOĞLU KUVANDIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET.....	XI
SUMMARY.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
DM TANIM VE TİPLERİ	3
Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	6
Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	6
Diyabetin Komplikasyonları.....	7
GEBELİKTE HİPERGLİSEMİ VE PREVALANSI.....	8
PREGESTASYONEL DİYABET	9
GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	10
Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve Gebelik Hormonlarının Metabolik Etkileri	11
Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi	12
Tarama ve Tanı Testleri.....	13
GDM Mevcut Anne ve Bebeğinde Gelişebilecek Komplikasyonlar	16
Tedavi.....	18
Doğum Sırasında İzlem	20
Gebelik Sonrası İzlem.....	21
ADİPONEKTİN	21
NESFATİN	22
İRİSİN	23
LEPTİN.....	24

GEREÇ VE YÖNTEM	26
Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi:	26
Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Değerlendirmesi:	27
Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizi:.....	27
BULGULAR	28
TARTIŞMA	32
SONUÇ	42
KAYNAKLAR.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Adiponektinin gruplar arası karşılaştırılması.....	29
Şekil 2. İrisinin gruplar arası karşılaştırılması	30
Şekil 3. Leptinin gruplar arası karşılaştırılması	30
Şekil 4. Nesfatinin gruplar arası karşılaştırılması	31

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DM ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri.....	4
Tablo 2. Gestasyonel diyabet için tanısal değerler.....	15
Tablo 3. Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri.....	16
Tablo 4. Gestasyonel diyabette hedef glukoz değerleri.....	18
Tablo 5. Gestasyonel diyabette insülin tedavi şeması.....	20
Tablo 6. Grupların yaş ve gebelik haftası açısından karşılaştırılması.....	28
Tablo 7. Gruplar arası serum adiponektin, irisin, leptin ve nesfatin düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 8. Ölçümler arası korelasyon tablosu.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği)
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AIDPS	: Australasian Diabetes in Pregnancy Society
AMPK	: Adenozin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
APG	: Açlık Plazma Glukozu
ARB	: Angiotensin II Receptor Blockers (Anjiotensin Reseptör Blokeri)
ASD	: Atriyal Septal Defekt
BAG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CMV	: Citomegalo virüs
DIPSI	: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Diabetes in Pregnancy Society Group India
DM	: Diyabetes Mellitus
EASD:	: European Association for the Study of Diabetes
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FDNC-5	: Fibronectin type III domain containing protein- 5
FIGO	: International Federation of Gynaecology and Obstetrics
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GIK	: Glukoz, İnsülin, Potasyum
GLP-1	: Glukagon Like Peptide-1
Gr	: Gram
HAPO	: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (Hiperglisemi ve Gebeliğin Olumsuz Sonuçları)
HBA1C	: Hemoglobin A1C
HCG	: Koryonik Gonadotropin
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HPL	: Human Plasental Laktojen
HPLC	: High Performance Liquid Cromatografy (Yüksek Performanslı Likit Kromatografi)
IADPSG	: International Association of Diabetes and Pregnancy Groups (Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği)
IDF	: International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IL-6	: İnterlökin-6
IU	: İnternasyonel Ünite
kDa	: Kilo Dalton
LGA	: Large for Gestational Age
Mg/dl	: Miligram/ Desilitre
ml	: Mililitre
Mmol/mol	: Milimol/ Mol

MODY	: Maturity Onset Diabetes of Young Monogenik Diabetes
Ng / ml	: Nanogram/ Mililitre
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NIH	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)
NPH	: Neutral Protamine Hagedorn (Orta Etkili İnsülin)
NST	: Non Stres Test
NUCB2	: Protein Nucleobindin-2
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	: Prandiyal Glukoz
PGCİ alfa	: PPAR gama co-aktivatör 1 alfa
Sa	: Saat
SGLT-2	: Sodyum Glukoz co-Transporter-2
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences- Sosyal Bilimler için İstatistik Programı
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör- alfa
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
Ü/ Kg	: Ünite/ Kg
Vb	: Ve Benzeri
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısı Almış Gebelerde Serum Adiponektin, Leptin, İrisin, Nesfatin Düzeylerinin Ölçümü ve Sağlıklı Gebelerle Karşılaştırılması

Dr. Ece MAZANOĞLU KUVANDIK

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk defa gebelik sırasında ortaya çıkan bir glukoz intoleransı durumudur. GDM'un görülme sıklığı; sedanter yaşam ve sağlıksız beslenme alışkanlıklarının artması, toplumda artan diyabet ve obezite insidansı, anne olma yaşının ilerlemesi gibi sebeplerle her geçen gün artmaktadır.

Gestasyonel diyabet, tanı ya da tedavisinde geç kalındığında anne ve bebek üzerinde birçok morbiditeye yol açabilmektedir. Bu sebeple GDM'un sebebi olabilecek patofizyolojilerin ortaya çıkarılması ve hastalığa farklı yöntemlerle tanı konabilmesi için birçok araştırma yapılmaktadır.

Bu çalışma, 2018-2020 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ile Metabolizma Hastalıkları polikliniği ile Kadın ve Doğum Hastalıkları polikliniğine başvuran katılımcılarla gerçekleştirilmiştir. Araştırmamız, 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılan ve 75 gram OGTT ile tanı konulan 50 GDM mevcut gebe (Grup 1) ve 50 sağlıklı gebe (Grup 2) ile yapılmıştır. GDM tespit edilen bireylerin serum adiponektin, irisin, nesfatin-1, leptin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında serum adiponektin (Grup 1: 24.65 ± 16.15 ng/ml Grup 2: 45.61 ± 21.91 ng/ml $p < 0.001$), irisin (Grup 1: 126.86 ± 59.92 ng/ml, Grup 2: 89.54 ± 52.71 ng/ml $p = 0.001$), nesfatin-1 (Grup 1: 205.99 ± 109.32 pg/ml, Grup 2: 266.42 ± 132.49 pg/ml $p < 0.001$) düzeyleri anlamlı olarak farklı tespit edilmiştir. İki grup arası maternal serum leptin düzeyleri arasında ise anlamlı düzeyde farklılık gözlenmemiştir. (Grup 1: 8.54 ± 4.99 ng/ml, Grup 2: 9.04 ± 6.48 ng/ml $p = 0.962$)

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, maternal serum adiponektin, irisin ve nesfatin seviyelerinin gestasyonel diyabetin öngördürücüsü amaçlı kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: gestasyonel diyabetes mellitus, adiponektin, irisin, nesfatin-1, leptin

SUMMARY

Measurement of Serum Adiponectin, Leptin, Irisin, Nesfatin Levels in Pregnants Diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus and Comparison with Healthy Pregnants

Dr. Ece MAZANOĞLU KUVANDIK

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose intolerance condition that first appears during pregnancy. The incidence of GDM; it is increasing day by day due to reasons such as increasing sedentary life and unhealthy eating habits, increasing incidence of diabetes and obesity in the society, and increasing age of motherhood.

Gestational diabetes can cause many morbidities on mother and baby when diagnosis or treatment is delayed. For this reason, many researches are carried out to reveal the pathophysiologies that may be the cause of GDM and to diagnose the disease with different methods.

This study was carried out with participants who applied to Pamukkale University Hospital Endocrinology and Metabolism Diseases polyclinic and Obstetrics and Gynecology outpatient clinic between 2018-2020. Our study was conducted with 50 pregnant women with GDM (Group 1) and 50 healthy pregnant women (Group 2) who were diagnosed between 24-28 gestational weeks and diagnosed with 75 grams of OGTT. Serum adiponectin, irisin, nesfatin-1, leptin levels of individuals with GDM were compared with the control group. Between the patient and control groups, serum adiponectin (Group 1: 24.65 ± 16.15 ng/ml Group 2: 45.61 ± 21.91 ng/ml $p < 0.001$), irisin (Group 1: 126.86 ± 59.92 ng/ml, Group 2: 89.54 ± 52.71 ng) /ml $p = 0.001$), nesfatin-1 (Group 1: 205.99 ± 109.32 pg/ml, Group 2: 266.42 ± 132.49 pg/ml $p < 0.001$) levels were found to be significantly different. No significant difference was observed between maternal serum leptin levels between the two groups. (Group 1: 8.54 ± 4.99 ng/ml, Group 2: 9.04 ± 6.48 ng/ml $p = 0.962$)

In line with the results of our study, we think that maternal serum adiponectin, irisin and nesfatin levels can be used as a predictor of gestational diabetes.

Keywords: gestational diabetes mellitus, adiponectin, irisin, nesfatin-1, leptin

GİRİŞ

Bilinen en eski hastalıklardan biri olan Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülinin etkisindeki defektler sebebiyle hiperglisemi ile seyreden sürekli tıbbi bakım gerektiren, çoklu organ bozukluklarına neden olabilen kronik bir endokrin doku hastalığıdır.(1) Diyabet sıklığı; değişen beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, artan obezite prevalansı, insan yaşamının uzaması sebebiyle tüm dünyada olduğu gibi Türkiye’de de dramatik olarak artmaktadır.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise gebelik öncesi bilinen diyabeti olmayan bireylerde, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabet olarak tanımlanmaktadır. GDM, gebelikte en sık görülen metabolik komplikasyondur.(1) DM prevalansının artışına paralel olarak ileri anne yaşı, obezite, değişen beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi faktörler sebebiyle GDM sıklığı da belirgin olarak artmaktadır.

Gebelik sürecinde fizyolojik olarak insülin direnci gelişir. Bu durumun sebepleri artan maternal adiposite ve fetoplasental ünitelerden salgılanan diyabetojenik hormonlardır. Bu hormonlar; human plasental laktojen, progesteron, prolaktin, kortizoldür. Bu dirence karşılık anne pankreasındaki insülin salgılayan beta hücrelerinde hipertrofi şeklinde bir adaptasyon mekanizması gelişmektedir. Böylece glisemik dalgalanmaların önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Fakat bu mekanizma çeşitli sebeplerle bozulur ve yetersiz insülin salgılanırsa GDM gelişmektedir. Hiperglisemi ile giden birçok fetal-maternal morbiditeye ve nadiren mortaliteye sebep olabilen bir süreç başlamaktadır.

Hiperglisemi ile perinatal risklerde belirgin artış gözlenmektedir. GDM mevcut gebedeki perinatal komplikasyonlar; yüksek doğum ağırlığı, sezaryen doğum, erken doğum (37 hafta altı), preeklampsi, omuz distosisi gibi doğum travmaları, perinatal mortalite artışı, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi olarak örneklendirilebilir.(2)

Annede ise yakın süreçte preklampsi, erken ve müdahaleli doğum, hipoglisemi, enfeksiyon gibi durumların; uzun süreçte hipertansiyon, obezite, Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır.(3)

Son yıllarda GDM'a neden olan faktörlerin ortaya çıkarılması, bu faktörlerin tanı ve yeni tedavi planlamalarında kullanılmasını amaçlayan birçok çalışma yapılmaktadır. Tüm dünyada, GDM'nin farklı biyobelirteçlerle daha sensitif/spesifik olabilecek yöntemlerle tespit edilebilirliği araştırılmakta ve birçok yeni belirteç tespit edilmektedir. Çalışmamızda bu biyobelirteçlerden adiponektin, nesfatin, irisin ve leptini inceledik.

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan özellikle yağ, kas ve karaciğer dokuları üzerinde etkili olan insülin duyarlılaştırıcı bir hormondur. Yamauchi ve ark.(4) adiponektin uygulamasının insülin direncini azalttığını, lipoatrofi veya obezite nedenli insülin direncinden kaynaklanan düşük adiponektin seviyelerine sahip farelerde glukoz toleransını iyileştirdiğini ortaya koymuştur.

Nesfatin, günümüzde etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmakta olan yakın zamanda keşfedilmiş peptidik yapıda bir belirteçtir. Başlıca hipotalamustan salgınır. İştahı kontrol eder, açlık-tokluk dengesi üzerine etki ederek besin alımını azaltır. Glukoza bağımlı insülin salgılatıcı özelliği ile (insülinotropik etki) normoglisemiye katkıda bulunur.(5) GDM ile nesfatin arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır.

İrisin de son zamanlarda araştırılmakta olan peptid yapıda bir sitokindir. Düzeyleri egzersizle uyarılır. Vücutta kahverengi yağ dokusuna dönüşümü artırır ve glukoz regülasyonunu sağlar. İnsülin direncini azaltabileceği düşünülmektedir.(6) Diyabetik, obez bireylerde yapılmış az sayıda çalışmaya göre GDM mevcut kadınlarda düzeyleri çelişkili sonuçlar vermiştir.

Leptin, esas olarak adipoz dokudan olmak üzere birçok farklı dokudan salgılanan bir hormondur. İnsülinin kas ve karaciğer dokuları üzerindeki etkisini düzenler. Hipotalamus üzerindeki reseptörleri ile gıda alımını düzenler.(7) Fasshauer ve ark. azalmış leptin duyarlılığını obezite ve insülin direnci ile ilişkili bulmuştur.(8) Bu sebeplerle gebelikte normal glukoz toleranslı ve diyabetik gebelerdeki etkisi ve düzeyi oldukça çok araştırılmış bir belirteçtir.

GDM tanısı maternal-fetal komplikasyonları sebebiyle yakın izlemi ve erken tanısı gereken önemli bir durumdur. Bu çalışmanın amacı adiponektin, irisin, nesfatin ve leptinin GDM ile ilişkisinin araştırılması; bu biyobelirteçlerin klinikte GDM tanısında kullanılabilirliğinin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

DM TANIM VE TİPLERİ

Diyabet, insülin eksikliği ya da dokulardaki etkisinde gözlenen defektler sebebiyle insülin duyarsızlığı ile giden sürekli tıbbi bakım gerektiren, çoklu organ bozukluklarına neden olabilen bir endokrin ve metabolizma hastalığıdır. Hiperglisemi ile seyreder, kronik ve geri dönüşümsüzdür. Kısa ya da uzun vadede ölüm dahil birçok komplikasyona sebep olabilir.(9)

Hastalığın başında bozulmuş açlık glukozu (BAG) veya sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı (BGT) mevcuttur. Fakat genelde bulgular aşikar hale geldiğinde semptom verdiği için tanı bu dönemde konabilir.

Hastalığın teşhisinde en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi ile 2. saatte gözlenen prandiyal glukoz (PG), rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukozu ve glikozillenmiş hemoglobin A1C (HBA1C) değeri kullanılabilir. HBA1C, Hemoglobin A β zincirinin N terminal valin kalıntısına glukozun nonenzimatik şekilde bağlanmasıyla oluşmaktadır. Ölçümünün yüksek performanslı likid kromatografi (HPLC) yöntemi ile standardize edilmesi önerilmekte, böylece farklı sonuçların tanı belirsizliğine yol açmasının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır.(10)

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED); aşikar DM, BAG, BGT ve DM riski yüksek kişileri Tablo 1’de görüldüğü şekilde sınıflandırmıştır.(1)

Buna göre, diyabet teşhisi dört farklı ölçüm yöntemi ile konabilir. Kullanılan yöntemlerden birinin pozitif çıkması durumunda tanıyı doğrulamak amacı ile farklı bir zamanda tekrarlamak uygun olacaktır. Bu yöntemler; açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ve üstü çıkması, diyabet ile ilgili semptomları da olan bir kişide rastgele bir zamanda ölçülen kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde tespit edilmesi, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile yapılan yükleme sonucunda ikinci saat kan glukozunun 200 mg/dl ve üzerinde olması, HBA1C’nin 6,5 (48 mmol/mol) ve üstünde olmasıdır. Farklı yöntemlerin sonuçları çelişkili çıkıyor ise eşik değer üstünde saptanan sonuç tekrarlanmalı yine sınır değer üstünde ise kişiye diyabet teşhisi konmalıdır.

Tabloda da belirtildiği gibi BAG, açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında olması; BGT ise 2.saat prandiyal glukozun 140-199 mg/dl arasında olması ve

diğer değerlerin olağan sınırlarda olması şeklinde tanımlanan prediyabet durumlarıdır. Bu kişilerin tespit edilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerekirse medikal tedavi ile m¼dahale edilmesi aşıkar diyabetik tabloya ilerlemeyi önlemek açısından önemlidir.

Tablo 1. DM ve diğer glukoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşıkar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥ %6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7 - 6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile "mg/dl" olarak ölç¼lür. "Aşıkar DM" tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken "İzole BAG", "İzole BGT" ve "BAG + BGT" için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)Standardize metotlarla ölç¼lmelidir.(1)

Diyabette gelişen hiperglisemi ile glukozüri, osmotik diürez ve bunlara bağlı olarak dehidratasyon görülür. Bu mekanizma sebebi ile poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, ağız kuruluğu, noktüri, kilo kaybı gibi semptomlar gelişir. Yine hipergliseminin hücrelerde oluşturduğu etki sebebiyle halsizlik, bakteri ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık, bulanık görme gibi çok çeşitli semptomlar gözlenebilir. Uzun vadede ise diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları gelişir.

¼lkemizde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans alışması-I (TURDEP I) ve devamı niteliğindeki TURDEP-II alışması ile 1999'da %7,2 olan diyabet prevalansı 2010 yılında %13,7 olarak bulunmuştur. Bu yüksek oranın sebebi beslenme alışkanlıklarının değişimi, artan obezite sıklığı, sedanter yaşam tarzı, diyabetin tedavi seçeneklerinin artması ile gör¼len ölümlerin azalması fakat komplikasyonlarının artması olarak örneklendirilebilir.(11)

2019 yılında düzenlenen 9. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) tahminlerine göre bugün dünya üzerinde yaklaşık 463 milyon kişide diyabet mevcut ve bu oran dünya nüfusunun %9,3'ünü oluşturmaktadır. Gerekli önlemler alınmadığı takdirde ise 2030 yılında bu oranın 578 milyon (nüfusun %10,2'si); 2045 yılında ise 700 milyon (nüfusun %10,9'u) olacağı öngörülmektedir. Çalışma neticesinde Türkiye' deki diyabet prevalansı %11,1 ile Avrupa ülkeleri içinde en yüksek oranda tespit edilmiştir.(12)

Dünya Sağlık Örgütü' nün (WHO) raporlarına göre ise 2020 yılında tüm dünyada yaklaşık 422 milyon kişi diyabet tanılıdır. Her yıl çoğu düşük-orta gelirli ülkelerde yaşayan yaklaşık 1,6 milyon insan diyabet komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir.(13)

Diyabet; dramatik olarak artan görülme sıklığı, ciddi komplikasyonları, tedavi sırasında oluşturduğu ciddi düzeydeki ekonomik yükler ve dünyadaki ölümlerin önemli sebebi olması nedeniyle günümüzün en önemli sağlık sorunlarındanır.

Etiyolojik olarak diyabet tip 1 DM, tip 2 DM, diğer spesifik diyabet tipleri ve GDM olmak üzere dört gruba ayrılır:

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus (Pankreas beta hücre hasarı ile gider ve mutlak insülin eksikliği mevcuttur.)
 - a. Otoimmün
 - b. İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabetes Mellitus (Beta hücre fonksiyon kaybı, insülin direnci, kısmi insülin eksikliği veya salınım bozukluğu vardır.)
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
4. Diğer Spesifik Nedenler
 - a. Beta hücre fonksiyonlarında genetik defekt (monogenik formlar-MODY)
 - b. İnsülin etkisindeki genetik defektler
 - c. Ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis, pankreatit, hemokromotazis, neoplaziler vb.)
 - d. Endokrinopatiler (feokromasitoma, akromegali, cushing sendromu vb.)

- e. İlaçlar ve kimyasal maddeler (glukokortikoidler, statinler, proteaz inhibitörleri, organ transplantasyonu sonrası kullanılan bazı ilaçlar vb.)
- f. Enfeksiyonlar (rubella, CMV, koksaki B, kabakulak, adenovirüs vb.)
- g. İmmün aracılı diyabetin nadir görülen formları (anti-insülin antikoları, Stiff-man sendromu)(14)

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Pankreas beta hücrelerinin harabiyeti sebebiyle insülinin mutlak eksikliği mevcuttur. Etiyolojisinde kalıtsal, otoimmün ve çevresel faktörler yer tutar. Gelişiminde en önemli genetik faktörler 6. kromozomun kısa kolundaki B 8-15 defekti ile HLA DR-3 antijenlerinin bulunmasıdır. Otoimmün tipte ise pankreas adacık hücresi antikoları, glutamik asit dekarboksilaz antikoları, anti-insülin antikoları, tirozin fosfataz, karboksipeptidaz H antikoları gibi otoantikolar tespit edilebilmektedir.

Her yaşta ortaya çıkabileceği gibi ağırlıklı olarak 30 yaş altında ve belirgin semptomlarla ortaya çıkar. Tip 1 DM mevcut bireyler genelde olağan kiloda kişilerdir. Fakat obez ya da fazla kilolu olmaları tanıyı dışlatmaz. Ciddi hiperglisemi ve koma bulguları ile giden ketoasidoz tablosu ile de tanı konabilir. Bu bireyler Hashimoto tiroiditi, vitiligo, Graves, Addison ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara da yatkındır.

Tedavisi, eksik olan insülini dışarıdan yerine koymaktır. Hastalar; yaşam tarzı değişikliklerinin gerekliliği, komplikasyonların taranma zamanları, kendi kendine evde glukoz ölçümünün önemi ve acil durumlar konusunda ayrıntılı bilgilendirilmelidir.

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Diyabetik hastaların yaklaşık %90-95'ini oluşturan bu grupta insülin salınımında bozukluk, dokularda reseptör ve post-reseptör düzeyinde direnç söz konusudur. Bu direnç sebebiyle zamanla pankreas beta hücrelerinde harabiyet ve insülin eksikliği gelişir.(15)

Sedanter yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, yaş ve genetik faktörler de tip 2 DM gelişiminde oldukça etkilidir. Kalıtsal geçiş %80-90 civarı olup tip 1 DM' a göre daha yüksektir.(9)

Hastaların çoğu obez ya da fazla kiloludur. Genellikle 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Ketoasidoz tablosundan ziyade çok yüksek glukoz düzeyleri ile giden

hiperglisemik hiperosmolar durum şeklindeki kliniklerle karşımıza çıkabilir. Tip 2 DM mevcut bireyler belirgin olmayan semptomları nedeniyle geç tanı alabilirler.

Tedavide, hastalığın seyrine göre yaşam tarzı değişiklikleri, oral antidiyabetik ilaçlar ve insülin tedavisi kullanılabilir. Bireyler komplikasyonlar açısından ayrıntılı taranmalıdır.

Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, hipoglisemi ve laktik asidozdur. Günümüzde, akut komplikasyonların görülme sıklığı hastalığın farkındalığı ve etkin tedavi yöntemleri sayesinde azalmıştır. Akut komplikasyonlar sebepli gelişen mortalite oranları düşmüştür.

Kronik Komplikasyonlar

Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın görülen kronik komplikasyonudur. Sıklıkla alt ekstremitelerin distalini tutarak duyu ve motor kayıplara sebep olur. En sık görülen form periferik simetrik sensörinöral nöropatidir. Nöropati, diyabetik ayak gelişiminde önemli bir başlatıcıdır. TURNEP çalışmasına göre; retinopati, mikroalbuminüri, kötü glisemik kontrol ve hiperlipidemi diyabetik nöropatiyi kötüleştiren faktörlerdir.(16)

Diyabetik nefropati ve retinopati genellikle birbirine eşlik eden iki komplikasyondur. Diyabetik retinopati, dünyada önlenebilen körlük sebepleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup erişkin yaşta görülen körlüklerin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.(17) Tip 1 DM mevcut bireylerde diyabetik retinopatiye daha sık rastlanmaktadır. Diyabetli bireylerde görme azalmasının en sık sebebidir. Genel olarak öncelikle retinopati ardından nefropati gelişir.

Diyabetin göz bulguları geç dönemlere kadar bulgu vermeyebilir. Bu sebeple tip 1 DM mevcut kişilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından itibaren yıllık göz dibi muayenesi yapılmalıdır. Devam eden mikroalbuminüri durumunda göz

dibi muayenesi daha sık yapılmalıdır.(18) Retinopatiden korunmak için normoglisemi ve optimal kan basıncı mutlaka sağlanmalıdır

Nefropati, gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık sebebi olarak görülmektedir. Diyabetli kişilerde yaklaşık %30-35 oranında mikro veya makroalbuminüri görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM hastalarında ise tanı anından itibaren kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), spot idrar ve 24 saatlik idrar tetkikleri ile mikroalbuminüri-proteinüri ölçümü yapılarak yıllık kontrol yapılmalıdır. Kan basıncı ve glisemik regülasyon sağlanmalıdır. Gerekirse protein kısıtlaması yapılmalı ve albuminürisi olan bireylerde ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB) tedaviye eklenmelidir. Nefropatiye gidişi azalttığı bilinen SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri tedavide düşünülmelidir.

Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları; koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalığı, diyabetik ayak, genitoüriner ve gastrointestinal hastalıklar vb durumlardır.

Makrovasküler komplikasyonlardan özellikle kardiyovasküler hastalıklar diyabetik bireyler için önemli bir mortalite sebebidir. Korunma için iyi bir glisemik kontrol, beslenme ve kilo kontrolü, egzersiz gibi yaşam tarzı düzenlemeleri, risk faktörlerinin azaltılması (sigaranın bırakılması, dislipidemi kontrolü ve hipertansiyon tedavisi gibi) çok önemlidir.(19)

Diyabetli hastalarda sık ve uzun süre hastaneye yatış sebebi olan diyabetik ayak ise yüksek morbidite ve bazen mortalite oranları nedeniyle yakın takibi gereken bir durumdur. Hastalara ayak bakımı konusunda ayrıntılı eğitim verilmeli; sigara bırakma, dengeli beslenme, kilo kontrolü gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir. Her muayenede periferik nabız kontrolleri yapılmalıdır. Normoglisemi, tansiyon ve lipid kontrolü sağlanmalıdır. Diyabetik ayağa bağlı ayak amputasyonları, travmaya bağlı olmayan ayak amputasyonlarının arasında %40-60 gibi yüksek bir orana sahiptir.(1,20)

GEBELİKTE HİPERGLİSEMİ VE PREVALANSI

Diyabet, gebelikte en sık görülen metabolik komplikasyondur. Prevalansı; etnik farklılıklara, kullanılan tanı kriterlerine, beslenme alışkanlıklarına göre ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Günümüzde artan anne yaşı, obezite, değişen beslenme

alışkanlıkları, sedanter yaşam gibi faktörler nedeniyle GDM sıklığının artacağı düşünülmektedir.(21)

2019 yılı IDF verilerine göre canlı doğumla sonlanan gebeliklerin yaklaşık %15,8'inde hiperglisemi mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Bunların %83,6'sının GDM, %7,9'unun gebelikten önce saptanan diyabet ve %8,5'inin ilk olarak gebelikte saptanan diyabet (tip 1 DM, tip 2 DM) kaynaklı olduğu görülmüştür. Tüm bu vakaların %50,1'ini 30 yaş altı kadınlar oluşturmaktadır. Bu durumun sebebi ileri yaş gebeliklerinde hiperglisemi riski fazla olmasına rağmen 30 yaş altında doğurganlığın daha yüksek olmasıdır. Bu oranın; obezite, yaşam tarzı değişimi sebebiyle artan tip 2 DM sıklığı ve tip 1 DM mevcut bireylerin başarılı gebelik oranlarında yükseliş sebebiyle artacağı tahmin edilmektedir. Nitekim, 2030 ve 2045 yıllarında yaklaşık 18 milyon canlı doğumun gebelikte hiperglisemiden etkileneceği öngörülmektedir.(12)

Guariuato ve ark.'nın 2014 yılında dünya genelinde yaptığı çalışmada ise gebelikte saptanan hipergliseminin %75-90'ını GDM vakaları oluştururken, kalan düşük orandaki kısmı pregestasyonel diyabeti olan bireyler oluşturmuştur.(22)

Türkiye, GDM açısından orta riskli sayılabilecek bir ülke olup TURDEP-2 çalışması neticesinde GDM oranı %6,5 bulunmuştur.(11) 2018 yılında yapılan TURGEP çalışması ile bu sıklık % 16,2 olarak tespit edilmiştir.(23)

PREGESTASYONEL DİYABET

Önceden diyabeti olan bir kadının gebelik hali, gebelikte diyabet ya da pregestasyonel diyabet olarak isimlendirilir. Gebelik öncesi aşikar diyabeti olmayan fakat prenatal vizitlerde diyabetten şüphelenilen ve özellikle açlık hiperglisemisi bulunan bireyler HBA1C ve OGTT ile taranmalıdır. Bu kişilerin sonuçları gebe olmayan erişkin bireylerle aynı kesim noktalarına göre değerlendirilmelidir. Sonuçlar diyabet tanısı ile uyumlu ise pregestasyonel diyabet tanısı konmalıdır. Sonuçlar ile diyabet tanısı koyulamıyorsa ilerleyen zamanda OGTT mutlaka tekrar edilmelidir.

Gebelik, fizyolojisi gereği insülin direnci ile giden diyabete yatkınlık oluşturan bir durumdur. Bu sebeple pregestasyonel diyabetli bir bireyde glukoz regülasyonunu sağlamak daha zor olmaktadır. İnsülinin keşfi ve tedavi amacıyla kullanılmasından önce diyabetli anne bebeklerinde mortalite ve morbidite oldukça yüksekken, insülin kullanımından sonra bu oranlar düşmüştür.(24) Bu düşüşte prekonsepsiyonel ve antenatal

bakım hizmetlerinin gelişmesi, yenidoğan yoğun bakımlarının donanımlı olması da oldukça etkilidir.

Pregestasyonel diyabetin anne ve bebekte oluşturabileceği komplikasyonlar GDM'ye göre oldukça yüksektir. Annede erken doğum, spontan abortus, preklampsi, polihidroamniyoz, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz gibi komplikasyonlara bağlı şok tabloları gibi istenmeyen durumlar görülebilir. Fetal olarak ise intrauterin ölüm, makrozomi, intrauterin gelişim geriliği, konjenital anomaliler (ASD, VSD, aort koarktasyonu, büyük damar transpozisyonu, nöral tüp defektleri, yarı damak-dudak, üriner ve gastrointestinal anomaliler) görülebilir. Yenidoğan döneminde de respiratuar distres sendromu, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, erken doğum, elektrolit bozuklukları gelişebilir. Bu bebekler ileride obezite ve özellikle tip 2 DM gelişimi açısından risk altındadır.(25)

Bu sebeplerle tüm diyabetik anne adaylarına planlı gebelik önerilmeli, gebelik öncesi mutlaka normoglisemi sağlanmalıdır. Beraberinde tansiyon regülasyonu sağlanmalı, teratojenik olabilecek tedaviler kesilmelidir. Bu kişilerde komplikasyon taraması yapılmalı ve varsa en aza indirgenmelidir.

Konsepsiyon öncesi glisemik hedefler GDM'deki hedefler ile aynı olup HBA1C mümkünse 6,5 (48 mmol/mol) altında tutulmalıdır. Hedef HBA1C gebenin hipoglisemi riskine göre revize edilmelidir. Gebelik süresince ve doğum sırasında önerilen glisemik hedefler de yine GDM'de istenen değerler ile aynıdır.(26,27)

Fetüs; belli zamanlarda ultrasonografi, fetal ekokardiyografi, NST, amniyon sıvısı ölçümleri ile olası konjenital anomaliler açısından taranmalıdır.

Glukoz regülasyonu kötü ve diyabet süresi uzun, ileri düzeyde nefropati, retinopati ya da kardiyovasküler hastalığı olan anne adaylarında gebeliğin prognozu oldukça kötüdür. Bu komplikasyonlar mümkünse düzeltilmeli, düzeltilemiyorsa gebelik önerilmemelidir.

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik öncesi diyabeti olmayan kişilerde, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konulan diyabet olarak tanımlanmaktadır. Doğum sonrası genellikle kaybolmakla birlikte, karbonhidrat intoleransının devamı tanıtı

dışlatmamaktadır. Üstelik bu bireylerde postpartum tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom gibi durumların görülme riski oldukça artmıştır.(28,29)

Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve Gebelik Hormonlarının Metabolik Etkileri

Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik boyunca birçok organda fetüsün ihtiyaçlarını karşılayabilmek, anneyi laktasyona hazırlayabilmek amaçlı fizyolojik değişiklikler görülür. Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde; artan maternal yağ dokusu ve glukoz kullanımı, gelişen insülin duyarlılığı, vücuttaki anabolizan tablo (glikojen-yağ-protein depolanması) sebepli hipoglisemiye eğilim olmaktadır. İlerleyen zamanlarda ise; plasenta, anne ve bebekten insülin karşıtı hormonlar ve vücutta inflamasyon hali oluşturan sitokinler salgılanır,(30) fetüse besin sağlamak amaçlı lipoliz artar. İnsülin duyarlı dokularda reseptör düzeyindeki değişiklikler, proinsülin salgısının artışı ile insülinin duyarlılığı azalır, direnci gelişir. Bu direnç ikinci trimester başında belirginleşir ve üçüncü trimester sonuna kadar artar.(31)

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığı %44 civarında azalmaktadır.(24) Bu duyarlanma azalmasının derecesi bir takım genetik faktörler, annenin beden kitle indeksi (BKİ), obezite gibi faktörlere bağlı değişmektedir.(32) Azalan insülin duyarlılığı ile glukozun anne vücudunda kullanımı azalır, bebeğe geçişi artar. Maternal temel enerji kaynağı serbest yağ asitleri ve keton cisimleri haline gelir. Gelişen insülin direncine karşılık ise pankreas uyum göstererek insülin salgısını artırır ve pankreasta bulunan beta hücreleri proliferer olur. Böylece glukoz seviyelerindeki dalgalanmalar önlenmeye çalışılır. Özellikle açlıkta glukozun fetüse geçişi ve kullanımının artması gibi sebeplerle gebelerde açlık glukoz düzeyleri gebe olmayan bireylere göre %10-20 daha düşük olma eğilimindedir. Fakat tokluk sırasında beta hücre disfonksiyonu sebebiyle insülin direnci karşılanamazsa hiperglisemi hali görülebilir.(21,33)

Hormonların Metabolik Etkileri

Human plasental laktojen/ koryonik somatomammotropin (HPL):

Plasentadaki sinsityotrofoblastlardan salgılanan bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğru orantılıdır. Lipolizi artırır, böylece glukoz ve aminoasitlerin ön planda bebeğe geçişini sağlar. İnsülin direncinden sorumlu ana hormondur.(34)

Progesteron: Esas olarak plasentadan, az miktarda da korpus luteumdan salgılanır. Gebeliğin devamı için gereklidir. İnsülin duyarlılığını azaltıcı etkisi mevcuttur.

Östrojen: Progesteron gibi asıl olarak plasentadan salınır. Fakat ters olarak insülin duyarlılığını artırıcı etkiye sahiptir.

Koryonik gonadotropin (HCG): Konsepsiyonla beraber katlanarak artan ve düzeyi 10-12. haftalarda pik düzeye ulaşan bu plasental hormon, gebede progesteron salınımını artırmaktadır. Diyabetojenik etkisini bu yolla gerçekleştirdiği düşünülmektedir.(34)

Glukokortikoidler: Gebelikte serumdaki serbest düzeyi artan, glukoz intoleransına sebep olan insülin karşıtı bir hormondur. İnsülin direnci etkisini adipoz dokuda insülin-reseptör etkileşimini azaltarak gerçekleştirmektedir.(35)

Glukagon: İnsülin karşıtı bu hormonun düzeyleri özellikle gebeliğin son trimesterinde az miktar artar. Hiperglisemi ile düzeyleri baskılanır. Gebelikte, insülin düzeyinin bariz artışı sebebi insülin/glukagon oranı da artar. Yapılan çalışmalarda glukagonun gebede diyabete yatkınlık yaratmadığı gösterilmiştir.(36)

Prolaktin: Ön hipofizden salınır ve düzeyleri gebelik boyunca yüksek kalır. Prolaktin düzeyi yüksek olan kişilerde aynı zamanda insülin direncine de rastlanması prolaktinin diyabetojenik bir hormon olabileceğini düşündürmektedir.(37)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patofizyolojisi

Bahsi geçen tüm bu mekanizmalar neticesinde gebelikte insülin direnci gelişir. Ayrıca gebelikte insülin ihtiyacı da gebe olmayan bir bireye göre artar. Normal bir gebelikte pankreas, beta hücre proliferasyonu ile insülin salgılama kapasitesini artırarak glisemik dengeyi korumaya çalışır. Fakat bu işleyişte problem olması sonucu yetersiz insülin salınımı gerçekleşirse hiperglisemi ve GDM tablosu ortaya çıkar.(38)

Pankreastaki yetersiz insülin salınımının sebepleri üç şekilde açıklanabilir:

Birincisi pankreas beta hücre disfonksiyonu sebebi yetersiz insülin salınımıdır. Zeminde çoğunlukla obezite veya gebelik öncesi de olan kronik insülin direnci yatmaktadır. Uzun zamandır devam eden insülin direnci, beta hücrelerinde oksidatif stresi

artırır ve apoptozisi tetikler; diyabete zemin oluşur.(37,39) GDM vakalarının çoğunu bu grup oluşturur. Bu bireylerde doğum sonrası da insülin direnci genellikle devam eder.(24)

İkinci durumu, GDM mevcut bireylerin yaklaşık %10'unun serumunda rastlanan otoantikorlar (anti-GAD, anti-islet cell) sebebiyle gelişen pankreas hücrelerindeki immün hasarlanma oluşturur. Bu otoantikora esas olarak tip 1 diyabetlilerde rastlanır. Bu sebeple bu bireylerin aslında gebelik öncesi tanı almamış tip 1 DM mevcut kişiler olduğu düşünülmektedir. Prevalansı toplumdaki tip 1 DM prevalansı ile benzerlik göstermektedir.(40)

Beta hücresinde olan genetik defektler neticesinde görülen hasarlanmaya bağlı gelişen GDM ise üçüncü tabloyu oluşturmaktadır. Bu grubun insülin gerektirmeyen bir grup diyabetik hastayı (MODY) kapsadığı düşünülmektedir. GDM mevcut gebelerin en az kısmını (%1-5) kapsamaktadır.(41)

İnsülin plasentadan geçemez fakat fetüs 9-10. hafta civarında kendi insülinini üreterek anneden gelen glukoz düzeyine göre salgı yapar. Dolayısıyla bebekte hiperglisemi durumunda hiperinsülinemi de gelişir ve beraberinde birçok perinatal komplikasyon görülebilir.

Tarama ve Tanı Testleri

GDM tarama ve tanı testleri; ucuz, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir olmalı, olabildiğince doğru sayıda hastaya doğru oranda risk verilebilmeli, gereksiz tanıdan kaçınmalıdır. Perinatal komplikasyonları öngördürmeli, doğum sonrası annede geçilebilecek DM, kardiyovasküler hadiseler gibi durumların riskini hesaplayabilmelidir. Bu durumlardan yola çıkılarak tarama ve tanı testleri konusunda uzun yıllar birçok çalışma yapılmış fakat testin içeriğinin ne olacağı ve kimlerin taranması gerektiği ile ilgili net bir görüş birliğine varılamamıştır.

İlk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan özellikle postpartum diyabet gelişebilecek kişilerin saptanması açısından GDM kriterleri için 3 saatlik OGTT'yi önermiştir.(42) Bu çalışmada glukoz tam kandan ölçülmüş olup, 1979'da Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group) glukoz ölçümü için plazma kullanılmasının daha doğru sonuç vereceğini düşünmüş ve eşik değerleri yükselterek değiştirmiştir. (43)

IDF 1998' de yaptığı araştırma neticesinde düşük riske sahip gebelerde rutin tarama önermemiştir. Orta riske sahip olanların 24-28. gestasyonel haftada OGTT ile taranması gerektiğini, yüksek riske sahip olanlarınsa mümkün olan en kısa zamanda taranması gerektiğini ifade etmiştir. Glukoz tolerans testinin 24-28. haftalar arasında yapılma sebebi ise insülin direncinin o dönemde en belirgin hale gelmesi ve tanı sonrası tedavi için yeterli sürenin olmasıdır.(44)

Gebede ilk görüşmeden itibaren GDM risk faktörleri sorgulanmalıdır. Yüksek risk gruplarından birine sahip anne adayında, gebelik öncesi diyabeti ortaya çıkarabilmek amaçlı standart tanı kriterlerine göre diyabet araştırılmalıdır. DM saptanmaz ise önerilen haftalarda OGTT tekrarlanmalıdır. TEMD kılavuzu, risk durumuna bakılmaksızın diğer tüm gebelerin 24-28. gestasyonel haftada OGTT ile taramaya alınmasını önermektedir.(1)

Değerlendirmede önerilen 2 yöntem mevcuttur. Bu yöntemler iki aşamalı ve tek aşamalı OGTT ile tarama şeklindedir. İki aşamalı yaklaşımda gebelere, açlık gerektirmeyen rastgele bir zamanda 50 gr glukozlu solüsyon içirilir. 1.saat plazma glukoz düzeyi 180 mg/dl üstünde olan gebeler 100 gr ile OGTT yapılmadan GDM kabul edilirken, 140-180 mg/dl arasındaki değerlerde kesin tanı için ileri teste alınır. 1. saat değeri 140-180 mg/dl olan gebelere 100 gr glukozlu solüsyon içirilir. Açlık, OGTT sonrası 1. saat, 2. saat ve 3. saatteki glisemik değerlere bakılır. Dört kesim noktasından ikisini aşan gebelere GDM teşhisi konur. (APG > 95 mg/dl, 1.saat: PG > 180 mg/dl, 2.saat:PG > 155 mg/dl, 3.saat: PG > 140 mg/dl)(1)

Tek aşamalı yaklaşımda ise ayrıca bir tarama testi yapılmaz. 75 gr oral glukozlu solüsyon içirilir. IADSPG kriterleri olarak bilinen; açlık plazma glukozunun 92 mg/dl'den fazla olması, 1. saat glukozunun 180 mg/dl üzerinde olması ve 2. saat değerinin 153 mg/dl'den fazla olması kriterlerinden birinin karşılanması durumunda GDM tanısı konur. Bu kriterler, IADPSG tarafından 2008 yılında yapılan Hiperglisemi ve Gebeliğin Olumsuz Sonuçları (HAPO) çalışmasından yola çıkılarak oluşturulmuştur. HAPO çalışması ile 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçları değerlendirilmiş, annedeki hiperglisemi düzeyi ile perinatal risklerin artışı arasında ilişki saptanmıştır. IADPSG 75 gr OGTT ile taramanın tek aşamalı olması gerekçesi ile daha kolay olacağını, daha çok gebeye tanı koyduracağı ve perinatal komplikasyonlarda azalma sağlayacağını öngörmüştür.(2,45)

Tablo 2. Gestasyonel diyabet için tanısal değerler

Kriter	Çalışma yılı	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat
ADA/ACOG	2003(46)/2018(47)	95	180	155	140
ADIPS	2014(48)	92	180	153	-
Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines	2018(49)	95	-	-	-
DIPSI	2014(50)	-	-	140	-
EASD	1991(51)	110/126	-	162/180	-
FIGO	2015(52)	92	180	153	-
WHO	1998(53)	110/126	-	120/140	-
WHO	2013(13)	92	180	153	-
IADPSG	2010(48)	92	180	153	-
NICE	2015(54)	-	-	-	-

*Veriler mg/dl cinsinden verilmiştir.

Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Derneği (ACOG) ve Ulusal Sağlık Örgütü (NIH) 2013 yılında iki aşamalı yaklaşımı tavsiye etmiştir. İki aşamalı testin; maliyetinin daha düşük olması, gereksiz tanı alan gebe sayısını artırmaması ve açlık gerektirmemesi bu önerinin gerekçeleridir.(55) TEMD ise iki aşamalı tanı yaklaşımına ek olarak kolay uygulanması ve perinatal mortaliteyi öngördürmesi açısından tek aşamalı yaklaşımın da kullanılabilceğini ifade etmektedir.(1)

Günümüzde artan obezite ve tip 2 DM prevalansı, insülin direnci insidansı; dünya genelindeki anne-bebek sağlığı ile ilgili kaygılar, testin tek aşamada yapılabilme kolaylığı ve kesim noktalarının doğrudan komplikasyon riskine göre belirlenmiş olması sebebiyle 75 gr OGTT ile tarama yaygınlaşmaya başlamıştır.

GDM gelişiminde risk faktörü olabilecek durumlar Tablo 3'te özetlenmiştir. İlk prenatal muayenede bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip anne adayında diyabet taraması yapılmalı ve gebe olmayanları gibi değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri

Faktör Tipi	Özellik
Maternal fiziksel ve demografik faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Etnisite (Hispanik Amerikan, Afrikalı Amerikan, Nativ Amerikan, Güney-Doğu Asya, Pasifik adaları)• Doğum sayısı• 40 yaşından büyük olma• Gebelik öncesi diyabet öyküsü• 1. Derece akrabalarda diyabet öyküsü• Kısa boylu olma• Düşük doğum tartısı• Steroid veya antipsikotik ilaç kullanımı• İdrarda glukoz varlığı
Maternal klinik öykü	<ul style="list-style-type: none">• Çoklu gebelik• Obezite• Sedanter yaşam• İşlenmiş et ürünleri ağırlıklı beslenme• Polikistik over sendromu• Alfa talasemi öyküsü• Hipertansiyon
Önceki doğum öyküsü	<ul style="list-style-type: none">• GDM öyküsü• Makrozomi (>4,5 kg bebek doğumu)• Ölü doğum

OGTT'ye hazırlık:

Test öncesi en az 3 gün 150 gr/gün üstünde karbonhidrat alınmalı, olağan fiziksel aktivite devam etmelidir. Test en az 8 saatlik açlık sonrası sabah uygulanmalı, test esnasında su dışında yiyecek ve içecek tüketilmemelidir. Açlık glukozu için kan alımı sonrası 75 gr glukoz solüsyonu 5 dakika içinde ve kişi istirahat halinde iken içilmelidir. Solüsyonun içilmeye başlandığı an test süresi başlatılmalıdır. Testin 1. ve 2. saatlerinde de kan örnekleri alınmalıdır. Karbonhidrat intoleransı yapabilecek ilaç kullanımı veya enfeksiyon gibi durumlarda test ertelenmelidir.

GDM Mevcut Anne ve Bebeğinde Gelişebilecek Komplikasyonlar

Diyabetik gebeliklerde perinatal mortalite ve morbidite geçmiş yıllarda yüksek oranlarda tespit edilmekteydi. Günümüzde ise sıkı kan şekeri takibi, insülin tedavisinin etkin kullanımı ile perinatal mortalite ve morbidite oldukça azalmıştır. Hatta bazı toplumlarda olağan gebeliklerle aynı oranlar tespit edilmektedir.(56)

Anne adayında diyabetin süresi, şiddeti, gestasyonel ya da pregestasyonel oluşu gelişebilecek riskleri etkileyen önemli komponentlerdir. Örneğin, doğumsal anomali sıklığı pregestasyonel diyabetli gebelerde sağlıklı gebelere göre yaklaşık üç kat fazla görülürken; GDM’ de bu riskte artış saptanmamıştır.(57) Benzer şekilde bireyin önceden diyabeti mevcut ise var olan retinopati ilerleyebilir ya da retinopati yok ise gebelikte gözlenebilir. Nefropati ve nöropati hızlanabilir. Gebelikle beraber insülin ihtiyacı ve diyabetik akut komplikasyonlara eğilim artar.

Gestasyonel diyabet; annede kısa vadede müdahaleli doğum sıklığında artışa, gebelik sırasında fazla kilo alımına, enfeksiyonlara, hipertansiyon-preklampsi-eklampsi görülme sıklığında artışa, polihidroamniyos gelişimine, böbrek fonksiyon bozukluklarına, hipoglisemik ataklara ve nadiren ketoasidoz gibi ciddi tablolara sebep olabilir. Uzun vadede ise tip 2 DM, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve obezite gelişim riski yüksek olarak saptanmaktadır.

Olağan gebeliklerde de gözlenebilen fakat GDM’de artan glukozüri sebebi ile candida vulvovajiniti, idrar yolu enfeksiyonu ve pyelonefrit görülme sıklığı artmıştır. GDM mevcut annede, doğum sonrası görülebilecek puerperal enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

GDM ile preeklampsi ilişkisi net ortaya konulmasa da GDM mevcut gebelerde preeklampsi ve eklampsi görülme sıklığının arttığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu sebeple diyabetli gebelerde glisemik takibe ek olarak yakın tansiyon takibi yapılmalıdır.(3)

Gebelik diyabeti olan annenin bebeğinde ise makrozomi, RDS, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipoglisemi, kalsiyum-magnezyum metabolizma bozuklukları, erken doğum, intrauterin ölüm görülme sıklığı artmıştır.(2,58)

Makrozomi, GDM mevcut anne bebeklerinde oldukça sık görülen bir durumdur. Annedeki hiperglisemi sebebi fetüste hiperinsülinemi gelişir. İnsülin erişkinde olduğu gibi fetüs için anabolizan bir hormondur. Dolayısıyla GDM mevcut bireylerin bebekleri gestasyonel haftasına göre büyük (LGA) olabilir. Bu bebekler haftasına göre 90 persantilin üstündedir, doğum ağırlıkları genelde 4000-4500 gramın üstündedir. Makrozomi sebebi omuz takılması, Erb paralizisi gibi doğum travmalarının görülme ihtimali ve müdahaleli doğumlarda artış olabilir.(59)

GDM annede; preeklampsi, enfeksiyonlar, hipoglisemi, polihidroamnios sebepli 37 haftadan önce doğumlar görülebilmektedir. Bu sebeple bebeklerde prematüriteye bağlı komplikasyonlar izlenebilir. Uzun vadede, diyabetli anneden doğmuş bebeklerde tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklarda artış olabilir.(58)

Tedavi

GDM, fetomaternal olumsuz etkileri engellemek veya en aza indirmek için mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavideki amaç annenin serum glukozunu hedeflenen aralıklarda tutabilmektir. Bu amaçla diyet, egzersiz, evde kendi kendine glukoz ölçümü ve gerekirse medikal tedavi yapılabilir.

Landon ve ark.'nın yaptığı çalışmada hafif düzeylerdeki hipergliseminin tedavisi ile dahi makrozomi ve preeklampsi gelişim riskinin belirgin düzeyde azaldığı gösterilmiştir.(60)

Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusta glisemik hedefler aynıdır. TEMD, APG ve öğün öncesi PG<95 mg/dl, öğün sonrası 1. saat PG<140 mg/dl ve 2.saat PG<120 mg/dl, gece uyumadan önceki PG 80-100 mg/dl, HBA1C düzeyini %6-6.5 (42-48 mmol/mol) civarı tutmayı önermektedir. Takipte 2. saat tokluk seviyeleri yerine daha çok APG ve besinlerin postabsorbatif döneminin iyi bir göstergesi olan 1. saat PG kullanılır. Bireylere GDM riskleri hakkında bilgi verilmeli ve haftada en az 3 gün evde kendi kendine glukoz ölçümünün önemi ayrıntılı anlatılmalıdır.(1,61)

Tablo 4. Gestasyonel diyabette hedef glukoz değerleri

	ADA	ACOG	NICE
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	<105	<90	63-108
1. saat plazma glukozu (mg/dl)	<155	<130-140	<140
2. saat plazma glukozu (mg/dl)	<130	<120	-

Gebelerde gelişen fizyolojik anemi ve eritrosit döngüsünün hızlı olması sebebiyle HBA1C glukoz takibi kadar güvenilir bir ölçüt olmasa da takipte kullanılabilir. Hipoglisemi riski yüksek bir gebede HBA1C %7 seviyelerine kadar tolere edilebilir.

Diyet

Gestasyonel diyabette öncelikli tedavi şekli diyetdir. Beslenmenin düzenlenmesi için mutlaka diyet uzmanı ile takip önerilir. Amaç maternal kan glukozunu istenen aralıkta tutmaktır. Hipoglisemi ve ketozisten kaçınmaya, anne-bebek için yeterli besini sağlamaya dikkat edilmelidir. Diyetin içeriği, gebelik öncesi beden kitle indeksi ve gliseminin derecesine göre belirlenebilir. Genel olarak 3 ana, 3-4 ara öğün şeklinde olmalıdır. İçeriğin %50'si kompleks yapıda, lif oranı yüksek karbonhidratlar olmalıdır. Sabahları kortizol etkisi ile glukoz toleransı azalacağı için kahvaltıda karbonhidrat alımı 45 gramın altı ile kısıtlanabilir.(62)

Egzersiz

Diyabetik gebede herhangi bir kontrendikasyon yoksa orta düzeyde egzersiz (günlük 20-30 dakika yürüyüş, yüzme, bisiklet vb.) önerilmektedir. Böylece tansiyon ve glukoz düzeyleri daha rahat ayarlanır. Egzersizle birlikte kişide insülin ihtiyacı azalır ve kilo kontrolünü sağlamak kolaylaşır.(63)

Medikal Tedavi

1-2 Haftalık diyet egzersiz gibi yaşam tarzı düzenlemeleri ile hedef glukoz düzeylerine ulaşamamış gebelerde insülin tedavisine geçilmelidir. Hedef değerlere yakın olduğu halde 30. gestasyonel hafta civarında yapılan ölçümlerde fetüste 70-75 persantil üstünde abdominal çevre saptanmışsa veya ultrasonda bebekte makrozomi riski görüldüyse annede insülin tedavisi düşünülmelidir.(64) TEMD, glukoz ölçüm takiplerinde diyet tedavisine rağmen APG'nun 105 mg/dl üstünde ve/veya 1. saat PG'un 140 mg/dl üstüne izlenmesi halinde insülin başlanmasını önermektedir. İnsülin tedavisi GDM mevcut gebelerin yaklaşık %15'inde gerekli olmaktadır.(1)

Uzun etkili insülin detemir, orta etkili insülin olan human NPH, kısa etkili human regüler insülin, hızlı etkili analoglar olan lispro ve aspart gebelerde kullanımı onaylanmış insülinlerdir. Öğün öncesi tedavide; beslenmeden hemen önce yapılabilmesi, glisemiye daha iyi kontrol edebilmesi sebebiyle regüler insülinde ziyade hızlı etkili insülinler tercih edilmektedir. İnsüline genel olarak 0,1-0,5 U/ kg dozda başlanır. Çoğu hastada gece yapılacak uzun etkili insülinler ile tedaviye başlanır. Gebelik haftası ilerledikçe artan insülin direnci sebebiyle hiperglisemi düzeyi ve insülin ihtiyacı artar. Doz bu durumlara göre titre edilir.(21)

Tablo 5. Gestasyonel diyabette insülin tedavi şeması

APG (mg/dl)	1. Saat PG (mg/dl)	Tedavi şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	>140	Gece yatarken tek doz NPH/Detemir	0,1-0,15
>105	120-160	Günde 2 doz NPH/Detemir <ul style="list-style-type: none">• Toplam dozun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam öğün öncesi	0,3-0,4
>120	>180	Çoklu doz <ul style="list-style-type: none">• Sabah ve akşam NPH/Detemir• Sabah, öğle, akşam kısa-hızlı (Kristalize, aspart ve lispro) etkili	0,5

Araştırmalar neticesinde, oral antidiyabetik ilaçlardan gliburidin plasentayı geçmediği; metforminin ise plasentayı geçse de doğumsal anomali sıklığını artırmadığı yönünde görüşler mevcuttur. Çeşitli derneklerin bu ilaçların kullanılabilirliği ile ilgili farklı fikirleri olsa da GDM'de bu iki ilacın Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration) onayı yoktur.(65)

Doğum Sırasında İzlem

Annedeki hiperglisemi; bebekte oksijenizasyonu bozarak hipoksi, iskemi, hiperinsülinemi ile neonatal hipoglisemiye sebep olabilir. Bu sebeple sezaryen veya vajinal doğum sırasında annenin normoglisemi durumu mutlaka sağlanmalıdır.

Planlı doğumlarda, işlemden bir gün önceki gece insülin dozu yapılır fakat sabah yapılacak doz atlanır. Doğum sırasında saatlik kan şekeri ölçümü ile glukoz seviyesinin 80-120 mg/dl arasında tutulması hedeflenir. Bu süreçte gerekir ise glukoz infüzyonu açılır. Glukoz seviyesi 120 mg/dl üzerine çıkmakta ise glukoz infüzyonuna insülin ve potasyum eklenmelidir. Bu içerik GIK solüsyonu (%5 Dekstroz 500 ml + 15 IU kısa etkili regüler insülin + 10 mmol potasyum) olarak da isimlendirilmektedir. 24 Saati aşan infüzyonlarda mutlaka elektrolit kontrolü yapılmalıdır. Doğum tamamlanıp ağızdan gıda alımına başlandığında infüzyona son verilir. Daha sonra, insülin ihtiyacının dramatik bir şekilde azalacağı dikkate alınarak kan şekeri takiplerine göre gebelik öncesi tedavi protokolüne dönülür.

Gebelik Sonrası İzlem

Doğum sonrası hiperinsülinemi hızlı bir şekilde geriler. Fakat bazen eski düzeylerine dönemez. GDM mevcut bireylerde tip 2 DM gelişim riski postpartum 5-10 yıllık süreçte %50'leri bulabilmektedir.(66) Ayrıca Singh ve ark.'nın yaptığı çalışmada, bu kişilerde tip 2 DM gelişim ihtimali; gebelik öncesinde beden kitle indeksi yüksek olan, gebelik öncesi veya erken döneminde glukoz intoleransı, insülin direnci olan, açlık glukozları yüksek izlenen ve gebeliği sırasında tedavi için insülin kullanımı gerekenlerde daha yüksek bulunmuştur.(67)

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda postpartum 4-12. haftalar arasında ve sonraki süreçte 1-3 yılda bir 75 gr glukozlu OGTT ile tarama yapılmasını önermektedir. Sonuçlar erişkin diyabet kriterlerine göre değerlendirilmelidir.(21) Kilo kontrolü sağlama, düzenli egzersiz, sağlıklı beslenme, emzirmenin devamı gibi yaşam tarzı önerilerinde bulunulmalıdır.

ADİPONEKTİN

GDM patogenezinde temel faktör olan insülin direncinin gelişim mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber artmış maternal adiposite ve inflamasyon suçlanan ana nedenlerdendir.(68)

Adiponektin; adipoz dokudan salgılanan polipeptid yapıda 30 kDa büyüklüğünde antiinflamatuvar, antiaterojenik, insülin duyarlılaştırıcı bir hormondur.(69) TNF alfa ve interlökin 6 gibi proinflamatuvar sitokinler adiponektinin yağ dokudan salınımını inhibe eder.(70) Adiponektin geni diyabet gelişiminde de rol oynadığı düşünülen 3q27 kromozomunda yerleşmektedir.(71) Esas olarak kas ve karaciğer dokularını hedef alır. Beslenme, açlık-tokluk, kilo kaybı gibi durumlardan etkilenir.(72) Glukoz ve lipid metabolizmasını düzenler.(73) İnsülin duyarlılığını artırıcı etkisi net olarak açıklanamamakla birlikte belirtilen mekanizmalar; karaciğer ve iskelet kasında adenosin monofosfat aktive protein kinazı (AMPK) aktive etmesi ile kas ve yağ dokusunda glukoz kullanımını uyarması, hepatik glukoneogenezi inhibe etmesi, yağ asidi beta oksidasyonunu artırması şeklindedir. Böylece kas içi trigliserid oranı azalır, iskelet kası ve adipoz dokuda glukoz depolanması uyarılır, insülin duyarlılığı artar.(4)

Birçok çalışmada; obez, metabolik sendromlu, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM mevcut kişilerde adiponektin düzeyleri düşük saptanmıştır.(74,75) Nanda ve

ark.'nın 2011 yılında yaptığı çalışmada, gebeliğin 1. trimesterindeki maternal serum adiponektin düzeylerinin makrozominin erken tahmini için faydalı bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Azalan insülin duyarlılığı ve maternal adiponektin konsantrasyonu sebebiyle fetusa glukoz geçişi artar. Bu mekanizma neticesinde de diyabetik gebelerin bebeklerinde makrozomi riski artmış olarak tespit edilmiştir.(76)

M.Doruk ve ark. adiponektin düzeylerini gebelik haftası ile pozitif ilişkili tespit etmiştir. Buradan yola çıkarak düşük adiponektin düzeyinin preterm eylemle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. GDM mevcut anne adaylarında müdahaleli doğum sıklığında artış gözlenmiş ve sezaryen ile doğum yapan hastalarda serum adiponektin düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır.(77) Miehle ve ark. maternal serum adiponektin düzeylerinin preeklampsi veya intrauterin gelişme geriliği gibi olumsuz hadiselerle ilişkili olabileceğini bildirilmiştir.(78)

Adiponektin, GDM patofizyolojisinde temel unsur olan insülin direnci ile güçlü ilişkisi ve kötü perinatal sonuçlarla olan bağlantısı sebebiyle üzerinde birçok araştırma yapılmış ve yapılmakta olan önemli bir belirteçtir.

NESFATİN

Nesfatin-1, ilk olarak 2006 yılında keşfedilen ve NUCB2 (protein nucleobindin-2) geni tarafından kodlanan 82 aminoasitli bir peptiddir.(5) Aydın ve ark. insan vücudunda normal nesfatin seviyelerinin 0 ile 0,16 ng/mL arasında değiştiğini, Li ve ark. ise bu düzeyin yaklaşık 0.98 ng/mL olduğunu bildirmiştir. Beslenme sonrası kandaki seviyesi artar.(79,80) Esas olarak santral sinir sisteminin hipotalamik arkuat ve paraventriküler nükleusları tarafından salgılanır. Pankreas beta hücresi, duodenum, mide, adipoz doku diğer salınım yerleridir.(5)

Oh I ve ark. hipotalamusun iştahı kontrol eden bölgelerinde belirgin şekilde eksprese edilen nesfatinin serebral ventrikül, periton içi ve burun içine yapılan enjeksiyonlarında doz ve zamana bağlı olarak gıda alımını baskıladığını; böylece vücut ağırlığını azaltıcı yönde etkisinin olduğunu tespit etmiştir. Bir başka çalışmada ise nesfatin-1'in subkutan enjeksiyonu ile gıda alımının uzun süre baskılanabildiği gösterilmiş, obezite tedavisi için kullanılabileceği fikri ortaya atılmıştır.(81)

Nesfatin-1, beyinde ödüllendirme ile ilgili merkezlerde tespit edilmiş ve enerji ihtiyacı olmaksızın haz amaçlı yemek yemeye de ilgili olabileceği düşünülmüştür.(82) Ayrıca diyabetik hiperfajide rol oynayabileceği belirtilmiştir.(80)

Obez bireylerde adipoz dokunun fazla olmasından dolayı nesfatin seviyeleri yüksek saptanabilmektedir. Bu durum bazı araştırmacılar tarafından obez kişilerde nesfatin direnci olabileceği şeklinde açıklanmaktadır.(83) Fareler ile yapılan çalışmalarda glukagon salınımını inhibe ettiği bilinen nesfatin-1' in intravenöz enjeksiyonunun glukoz bağımlı insülin salgılatıcı etkiyle hiperglisemiye baskıladığı ve anoreksijenik etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(6,81,84)Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, tip 1 ve 2 DM hastalarında yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir.(80,85)

Gebelerde nesfatin-1 düzeylerinin gebe olmayanlara göre düşük olduğu gözlenmiştir.(84) Gebe kadınlarda gelişen fizyolojik insülin direnci ve insülin salınım bozukluğu bu durumu açıklayabilir.

2010 yılında Aydın S., anne sütünde nesfatin-1'in varlığını tanımlamıştır. Araştırma neticesinde meme dokusunun da nesfatin-1 kaynağı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca doğum sonrası nesfatin düzeyleri normal düzeyde saptanmış olup, bu durum da gebelik sonrası azalan insülin direncinin etkisi olarak yorumlanmıştır.(79) Yapılan çalışmaların birçoğunda gestasyonel diyabetli bireylerde nesfatin düzeyleri sağlıklı gebe gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır.(79,86) GDM'nin insülin direnci zemininde geliştiği varsayılırsa nesfatin-1'in gebelerde anti diyabetojenik bir rol oynadığı düşünülebilir.

İRİSİN

İskelet kası salgıladığı sitokinler ile inflamasyonu, glukoz ve lipid seviyelerini, insülin duyarlılığını düzenleyen büyük bir endokrin organdır. İskelet kasından salgılanan sitokinlere miyokin ismi verilmektedir. Miyokinlerin metabolik sendrom, insülin direnci, tip 1 ve tip 2 DM, GDM ile ilişkisi konusunda oldukça fazla çalışma yapılmaktadır. Vücutta bu mekanizmaları düzenleyen birçok miyokin vardır.(87)

İrisin; ilk kez 2012 yılında Bastrom ve ark. tarafınca tanımlanan, miyositlerin plazma zarı üzerindeki fibronektin tip III domaininden (FNDC 5) salınan peptidik yapıda, 112 aminoasitten oluşan, 12.587 kDa ağırlığında bir miyokindir. Bastrom'un fareler ile yaptığı araştırma; irisinin farelerde egzersizle uyarılabilen, glukoz toleransını artıran bir

madde olduğunu ve bu miyokinin beyaz yağ dokusunun kahverengiye dönüşmesini indüklediğini (termogenezis), BKİ'yi ılımlı şekilde azalttığını göstermektedir. Beyaz yağ dokusunun kahverengiye dönüşmesi sayesinde vücutta kilo ve enerji dengesi sağlanır, beyaz yağ dokusu kaynaklı kronik inflamasyon azalır. Böylece obeziteye olan eğilim azalır. Çalışma sonucunda obez farelerde 10 haftalık egzersiz sonrası iskelet kasında irisin m-RNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir.(6)

İrisin, başlıca iskelet ve kalp kasından salgılanmakla beraber karaciğer, böbrek, nöronlar, epidermis ve dermisten de salgılanır. Egzersiz ve enerji metabolizması üzerindeki etkilerini PPAR gama co-aktivatör 1 alfa (PGC1 alfa) üzerinden gerçekleştirmektedir.(88)

Pedersen ve ark. irisin salınımının aç bırakılan ratlarda azalırken şişmanlatılmış hayvanlarda arttığını göstermiştir.(89) Huh ve ark.'nın araştırmasında obezite cerrahisi sonrası gelişen kilo kaybının, BKİ'den bağımsız olarak irisin düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir. Bu bulgular, irisinin insülin direnci ile bağlantısının olabileceğini ve irisinin up regülasyonunun gebe kadınlarda insülin direncini azaltabileceğini düşündürmüştür.(88) Stengel ve ark. morbid obez bireylerin serum irisin düzeylerini obez olmayan bireylere göre yüksek tespit etmiştir.(90) Bu durum, obez bireylerde görülen leptin direncine benzer şekilde gelişen irisin direnci ile açıklamaktadır.(91)

İrisin tüm gebelik boyunca gebe olmayanlara göre kanda daha yüksek seviyede bulunur. Bu bilgiden yola çıkılarak irisinin gebelikte gözlenen fizyolojik insülin direnci gelişimine sebep olan sitokinlerden olabileceği ifade edilmiştir.(92) Athanasios ve ark. gebelerde görülen yüksek irisin seviyelerini, vücudun kompensatuar bir yanıtı olarak irisin direnci ile ilişkilendirmiştir.(93)

Mevcut araştırmalar irisinin gelecekte insülin direnci, obezite gibi durumların tedavisinde kullanılabileceği konusunda ışık tutabilir. Fakat gestasyonel diyabet ile ilgili yapılan çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar tespit edilmiştir.

LEPTİN

Adipoz dokunun aynı zamanda çeşitli sitokinler salgılayan endokrin bir organ olduğu fikri 1953 yılında ortaya atılmıştır.(94) 1994 yılında ise obezite (ob) geni tespit edilmiş ve bu gende defekt olan farelerde leptin salınımının yetersiz olduğu, bu sebeple

farelerin kilo veremediği tespit edilmiştir. Zhang ve ark.'nın bu çalışması sonrasında leptin üzerinde birçok araştırma yapılmaya başlanmıştır.(95)

Leptin; başlıca yağ dokusu olmak üzere hipotalamus, overler, mide, bağırsak ve plasentadan da salgılanan adipoz yapıda 16 kDa ağırlığında 167 aminoasit içeren bir hormondur. Hipotalamik reseptörleri üzerinden gıda alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır.(96) Yarı ömrü 30 dakikadır. Beslenme sonrası 2-3. saatte pulsatil olarak salınır.(97) Miell ve ark. sekresyonunun diüurnal bir ritm gösterdiğini ve düzeylerinin gece 00:00-04:00 arası pik düzeylere ulaştığını göstermiştir.(98)

Leptin, IL-6 VE TNF-alfa üretimini artırarak vücutta düşük dereceli kronik inflamatuvar bir duruma yol açmaktadır.(78) Cohen ve ark. artmış leptin düzeyinin insülinin iskelet kası ve hepatositler üzerindeki etkisiyle doğrudan ilişkili olduğunu öne sürmüştür.(7) Bu etki vasıtasıyla leptinin gebelikteki insülin direnci-hiperinsülinemi ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.(99)

Klinik meta-analizlerde serumdaki leptin konsantrasyonları vücuttaki yağ kitlesi ile orantılı tespit edilmiştir. Bu durumun azalmış santral duyarlılık sonucu gelişen leptin direnci sebepli olduğu düşünülmektedir. Leptin direnci, leptin sinyal yollarındaki bozukluktan kaynaklanır; hiperfaji ve obeziteye sebep olur.(8)

Gebelik leptin direnci ile karakterize bir durumdur. Gebelerde konsepsiyon öncesine göre 2-3 kat yüksek leptin seviyeleri görülmektedir.(100) Grattan ve ark.'nın gebe fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında; beynin, yüksek leptin seviyelerine gebelikte salgılanan hormonlar kaynaklı yeterli cevap veremediği izlenmiştir. Anne farelerin gerekli enerjiyi koruyabilmek amaçlı bu şekilde bir leptin direnci geliştirebileceği öne sürülmüştür.(101)

Leptin; tüm bu mekanizma ve sebeplerle GDM ile ilişkisi çokça irdelenmiş, irdelenmeye devam eden bir diğer belirteçtir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; tek merkezli, multidisipliner, prospektif bir klinik araştırma olarak planlanmıştır. Çalışma için 60116787-020/ 12439 sayılı ve 22.01.2019 tarihli Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi:

Çalışmaya katılan bireyleri, 2018-2020 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği, Genel Dahiliye Polikliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran son adet tarihine göre 24-28. gestasyonel hafta arası gebe kadınlar oluşturmaktadır. Bu gebelerin 52'si GDM tanılı gebeler, diğer 51 tanesi ise normal glukoz toleransı olan sağlıklı gebelerdir. GDM mevcut gebeler grup 1, sağlıklı gebeler grup 2 olarak sınıflandırılmıştır.

Araştırmaya katılan kişilere çalışmanın gidişatı ve amacı anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır. Aydınlatıcı onam formları imzalatılmıştır. Hasta veya kontrol grubuna katılmak gönüllülük esasına dayalı olup, katılımcılar istedikleri zaman araştırmadan ayrılma hakkına sahip olmuşlardır.

Çalışmamızdaki katılımcılara 24-28. gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT yapılmıştır. IADSPG kriterleri olarak bilinen, APG>92 mg /dl, 1. saat PG>180 mg/dl, 2. saat PG>153 mg/dl kriterlerinden birinin karşılanması durumunda GDM tanısı konmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin yaş, canlı-ölü doğum sayısı, gebelik haftası, ailede diyabet öyküsü gibi bilgileri içeren ayrıntılı anamnezleri kaydedilmiştir.

Dışlama kriterleri her grup için; 18 yaş altı-46 yaş üstü gebeler, preeklampsi varlığı, pregestasyonel diyabetes mellitus, hipertansiyon, konjenital kardiyopati öyküsü, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi ciddi sistemik bozukluk varlığı, aktif sigara içicisi olma olarak belirlenmiştir.

Araştırma sırasında dışlama ya da dahil olma kriterlerine uymayan 2 GDM ve 1 normal glukoz toleranslı birey çalışmadan çıkarılmıştır. Grup 1'den çıkarılan 2 kişinin gebelik öncesi diyabeti olduğu tespit edilmiştir. Grup 2'ye dahil 1 gebe ise kendi isteği ile çalışmadan ayrılmıştır. Her iki grupta serum adiponektin, nesfatin, irisin, leptin düzeyleri araştırılmıştır.

Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Değerlendirmesi:

Kan örnekleri en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:00-09:00 saatleri arasında 2,5 ml olacak şekilde jelli vakumlu tüplere alınmıştır. Biyobelirteçler için alınan örnekleri bekletilmeden 4000 devir/dakika, 15 dakika süreyle santrifüj edilip; santrifüjle elde edilen serum örnekleri kitler ile çalışılana kadar -80 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Örnekler ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yöntemi ile incelenip, satın alınan kitin üretici protokolü doğrultusunda çalışma gerçekleştirilmiştir.

Adiponektin, CUSABIO marka CSB-E07270H modeli ile leptin, BOSTER marka EK0437 modeli ile, irisin CUSABIO marka CSB-EQ027943HU modeli ile ve nesfatin-1 BOSTER marka EK1138 modeli çalışılmıştır.

Serum örnekleri, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında çalışılmıştır.

Sonuçların Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizi:

Araştırmanın güç analizi %95 güven aralığında ortalama farklar bakılarak hesaplanmış ve 100 hasta alınarak %82 bulunmuştur.

Veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences - Sosyal Bilimler için İstatistik Programı) 25.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama +/- standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Walls Varyans Analizi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya, Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvurmuş gebeler alındı. Araştırmayı; dahil edilme kriterlerine uygun, IADPSG kriterlerine gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış 50 gebe ve glukoz tolerasyon bozukluğu olmayan 50 sağlıklı gebe oluşturdu. GDM mevcut gebeler grup 1, sağlıklı gebeler ise grup 2 olarak sınıflandırıldı.

Grup 1'in yaş ortalaması 27,5(±4,82), gebelik haftası ortalaması 28,3(±2,08) saptanmıştır. Grup 2'nin yaş ortalaması 28,9(±4,57), gebelik haftası ortalaması 28,2(±2,09) saptanmıştır. Grup 1 ve 2 arasında yaş (p=0,134) ve gebelik haftası (p=0,811) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Tablo 6. Grupların yaş ve gebelik haftası açısından karşılaştırılması

		N	Ort.	Std. Sapma	Std. Hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Minimum	Maksimum	Gruplar arası P değeri
						Alt Sınır	Üst Sınır			
Yaş	Grup 1	50	27,5000	4,82447	,68228	26,1289	28,8711	20,00	38,00	0,134
	Grup 2	50	28,9200	4,57071	,64640	27,6210	30,2190	21,00	39,00	
	Toplam	100	28,2100	4,72965	,47297	27,2715	29,1485	20,00	39,00	
Gebelik haftası	Grup 1	50	28,3400	2,08601	,29501	27,7472	28,9328	25,00	32,00	0,811
	Grup 2	50	28,2400	2,09528	,29632	27,6445	28,8355	24,00	32,00	
	Toplam	100	28,2900	2,08067	,20807	27,8771	28,7029	24,00	32,00	

GDM mevcut gebelerde herhangi bir glukoz toleransı olmayan gebelere göre; serum adiponektin seviyesi anlamlı düşük (p<0.001), serum irisin seviyesi anlamlı yüksek (p=0.001) ve serum nesfatin seviyeleri ise anlamlı düşük (p<0.001) saptanmıştır. Serum leptin seviyelerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Her iki gruptaki maternal serum adiponektin, irisin, leptin ve nesfatin ölçümleri tablo 7'de gösterilmiştir.

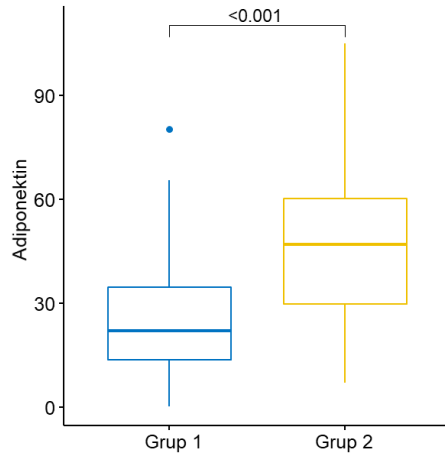
Tablo 7. Gruplar arası serum adiponektin, irisin, leptin ve nesfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	Mean \pm SD		<i>p</i>
	Grup 1	Grup 2	
Adiponektin (ng/ml)	24.65 \pm 16.15	45.61 \pm 21.91	<0.001*
	22.01 (0.06 - 80.13)	46.89 (7.02 - 104.92)	
Irisin (ng/ml)	126.86 \pm 59.92	89.54 \pm 52.71	0.001*
	119.27 (8.26 - 239.25)	80.13 (20.73 - 230.3)	
Leptin (ng/ml)	8.54 \pm 4.99	9.04 \pm 6.48	0.962
	7.39 (0.63 - 19.52)	7.13 (1.92 - 37.74)	
Nesfatin (pg/ml)	205.99 \pm 109.32	266.42 \pm 132.49	<0.001*
	183.56 (68.84 - 773)	223.15 (139.81 - 772.53)	

*P<0.05 olduğu için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

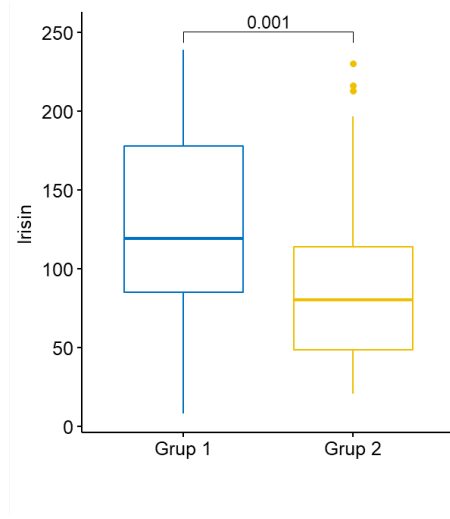
Hasta ve kontrol grupları maternal serum adiponektin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.001) GDM mevcut bireylerdeki serum adiponektin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla düşük saptanmıştır.

Şekil 1. Adiponektinin gruplar arası karşılaştırılması



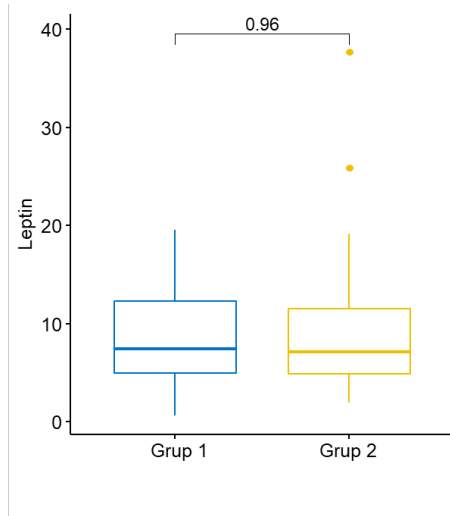
Grup 1 ve 2'yi oluşturan bireylerin serum irisin seviyeleri karşılaştırıldığında GDM grubunda ölçümler sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksektir. (p=0.001)

Şekil 2. İrisinin gruplar arası karşılaştırılması



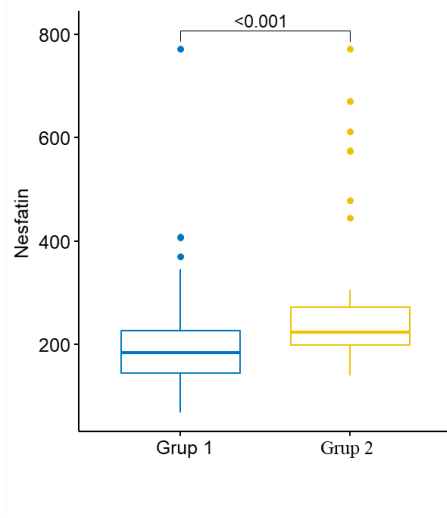
Gruplar arası serum leptin düzeyleri karşılaştırıldığında ise leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. ($p=0.962$)

Şekil 3. Leptinin gruplar arası karşılaştırılması



Hasta ve kontrol grupları arasında serum nesfatin ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmıştır. ($p < 0.001$) Gestasyonel diyabetli grupta nesfatin-1 düzeyleri daha düşük tespit edilmiştir.

Şekil 4. Nesfatinin gruplar arası karşılaştırılması



Hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon analizleri tablo 8’de sunulmuştur. Serum irisin ve leptin düzeyleri arasında her iki grupta da pozitif korelasyon tespit edilmiştir. (Grup 1: $p=0.005$, $r=0.387$ Grup 2: $p<0.001$ $r=0.930$) GDM mevcut bireylerde incelenen serum irisin ve leptini zayıf şekilde pozitif ilişkili iken, kontrol grubunda bu ilişkinin çok kuvvetli olduğu gözlenmiştir. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.

Tablo 8. Ölçümler arası korelasyon tablosu

	r	p	r	p	r	p
	Irisin		Leptin		Nesfatin	
Grup 1						
Adiponektin	-0.076	0.601	-0.084	0.564	0.035	0.808
Irisin			0.387	0.005	0.009	0.953
Leptin					0.042	0.773
Grup 2						
Adiponektin	-0.157	0.277	-0.190	0.186	0.052	0.721
Irisin			0.930	<0.001	0.039	0.789
Leptin					-0.048	0.739

TARTIŞMA

Gebelik, hormonal ve metabolik bazı etkilerle fizyolojik olarak insülin duyarlılığının azalması ile seyreden bir durumdur. Sağlıklı bir gebelikte bu durum pankreas beta hücrelerinde gelişen hipertrofi ve insülin salgısının artışı ile tolere edilir. Böylece anne adayında diyabet tablosu görülmez. Fakat gestasyonel diyabette bu denge sağlanamaz ve hiperglisemi gelişir. GDM, ilk kez gebelikte ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğudur.(1)

GDM prevalansı; günümüzde değişen yaşam tarzı, hızla artan diyabet ve insülin direnci insidansı, beslenme alışkanlıkları, obezite, uzayan yaşam ömrü, ileri yaşta doğum gibi sebeplerle dramatik bir şekilde artmaktadır. Gebelikte hiperglisemi durumu 2019 yılı verilerine göre anne adaylarının %16'sı gibi yüksek bir oranda görülmektedir.(12)

Gestasyonel diyabetin bebek ve anne üzerinde ölümcül de seyredebilen birçok olumsuz sonucu mevcuttur. Preeklampsi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, erken doğum, sezaryen ile doğum, makrozomi, doğum travmaları bu kötü sonuçlara örnek olarak gösterilebilir.(2) Annede ise tip 2 DM, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişim riski belirgin artmıştır.(3)

Günümüzde halen gestasyonel diyabetin tarama, tanı ve tedavisi ile ilgili dünyada kabul görmüş bir yöntem yoktur. Bu sebeple GDM patofizyolojisinin temelini oluşturan insülin direnci ile ilişkili belirteçler ve bu belirteçlerin gestasyonel diyabetin tanı ve taraması amaçlı kullanılabilirliği çokça incelenmiştir.

Biz de bu çalışmaya 24-28. Haftalar arasında yapılan 75 gr OGTT ile GDM tanısı konmuş 50 GDM mevcut birey ve 50 sağlıklı gebe dahil ettik. Gruplar arasında serum adiponektin, irisin, nesfatin ve leptin düzeylerini karşılaştırdık.

İrisin, ilk defa 2012 yılında Bastrom tarafından tanımlanmıştır. Bastrom ve ark.'nın ratlarla yaptığı çalışma ile irisinin; termogenezis ve enerji tüketimini indüklediği, kilo kaybını tetiklediği ortaya konmuştur. Salınımının egzersizle uyarıldığı tespit edilmiştir. Farelerle yapılan başka bir çalışmada irisinin glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.(6) İrisin öncülü olan FNDC5 geni insanlarda insülin duyarlılığını belirlemektedir.(102)

İrisin temel olarak iskelet kasından salgılanır ve metabolik süreçte oldukça önemli görevleri vardır.(87) İskelet ve kalp kası dışında karaciğer, böbrek, nöronlar ve cilt katmanlarından da bir miktar salgılanmaktadır.(88)

Fiziksel aktivite glukoz metabolizmasını olumlu yönde düzenlemekte ve tip 2 DM gelişim riskini azaltmaktadır. Bu azalmada iskelet kasından salınan bu miyositlerin de katkısının olabileceği öngörülmektedir.(103) Tip 2 DM'li bireyler ile yapılan çalışmalarda, diyabetli grupta sağlıklı gruba göre düşük serum irisin düzeyleri tespit edilmiştir.(104)

Obezite konusunda hayvan ve insan deneklerle yapılan bazı çalışmaların sonuçları irisinin etkileri ile uyumsuzdur.(88–90) Birçok araştırmada irisinin metabolizma üzerine olumlu etkileri olduğu halde obez bireylerde irisin düzeyleri sağlıklı gruba göre yüksek tespit edilmiştir. Bu durum, obez bireylerde görülen leptin ve insülin direncine benzer şekilde gelişen reseptör düzeyindeki irisin direnci ile açıklanmaktadır.(91) Park ve ark. metabolik sendromlu bireylerde irisin seviyelerini daha yüksek saptamıştır. Bu sonuçlar da irisin direnci ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek irisin düzeylerinin, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği düşünülmüştür.(105)

Gebelikte maternal irisin düzeylerini gebe olmayan kadınlarla karşılaştıran birçok araştırmada, serum irisin konsantrasyonlarının gebe popülasyonda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durumun obezite, metabolik sendrom durumlarında olduğu gibi post reseptör düzeyinde gelişen irisin direnci kaynaklı olduğu söylenebilir.(92,93)

50 GDM ve 50 normal glukoz toleranslı (NGT) deneğin dahil olduğu Türkiye'de yapılan bir tez çalışmasında hem 2. hem 3. trimesterde gestasyonel diyabetli bireylerde irisin seviyeleri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca tüm gruplarda irisin düzeyleri 2. trimesterde, 3. trimesterdeki düzeylere göre yüksek bulunmuştur.(106) Bu çalışma katılımcı sayısı, kan numunelerinin alım zamanı ve sonuçları açısından araştırmamızla benzerlik göstermektedir.

Tuğba Arkan Gümüş'ün tez çalışmasında da benzer şekilde serum irisin düzeyleri GDM mevcut grupta, sağlıklı gebe ve sağlıklı gebe olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışma sonucunda, irisinin insülin gibi post reseptör düzeyinde duyarsızlaştığı düşünülmüştür.(107)

Ebert ve ark. 74 GDM ve 74 sağlıklı gebe ile yaptığı araştırmada serum irisin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit etmemiştir. Fakat doğum sonrası irisin konsantrasyonları, kontrol grubuna göre doğum öncesinde gestasyonel diyabeti olan kişilerde daha yüksek saptanmıştır. Eşleştirilmiş doğum öncesi ve sonrası numuneler, doğum sonrası irisin düzeylerinin gebelik anındaki irisin konsantrasyonlarına kıyasla önemli ölçüde düşük olduğunu ortaya koymuştur.(108)

Piya ve ark. obez, obez olmayan bireyler ve gestasyonel diyabeti olan gebeler arasında irisin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit etmemiştir.(109) 65 GDM ve 156 sağlıklı gebeyle yapılan bir kohort çalışmasında ise gebeliğin erken dönemlerine göre ilerleyen trimesterlerde maternal irisin konsantrasyonları belirgin yüksek saptanmıştır. İlk trimesterde, gestasyonel diyabeti olan bireylerde daha düşük irisin düzeyleri saptanırken ilerleyen trimesterlerde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sancak ve ark. sonuçlar doğrultusunda irisinin GDM gelişiminde etkin bir belirteç olmadığı varsayımında bulunmuşlardır.(110)

Bazı çalışmalarda ise serum irisin düzeylerinin GDM mevcut gebelerde, sağlıklı gebelere göre daha düşük olduğu görülmüştür.(111) Bu durum bizim çalışmamıza tezattır. Kuzmicki ve ark. 130 GDM ve 140 NGT bireyle yaptığı çalışmada gebelik durumunda irisin seviyelerini belirgin yüksek tespit etmiştir. Fakat bu artış gestasyonel diyabetli bireylerde çok daha düşük olmuştur. Doğum sonrası 3. ayda ise iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.(112)

2017 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada serum irisin seviyeleri gestasyonel diyabetli gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış, serum irisin düzeyleri oksidatif stres belirteçleri ile karşılaştırılmıştır. Araştırmanın sonucunda irisinin metabolik koruyucu ve oksidatif stres belirteci bir miyokin olabileceği düşünülmüştür.(113)

2003 yılında Aydın S., anne sütü ve plazma irisin seviyelerini GDM öyküsü olan ve olmayan annelerde karşılaştırmıştır. Serum irisin düzeyleri diyabeti olan bireylerde kontrol grubuna göre düşük olarak sonuçlanmıştır. Anne sütündeki irisin konsantrasyonlarının maternal plazma konsantrasyonları ile pozitif orantılı olduğu görülmüştür. Aydın ve Ark. annedeki irisin seviyesinin yenidoğanların fiziksel gelişimi için de önemli olabileceğini ifade etmişlerdir.(114)

2015-2016 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada 20 GDM ve 30 NGT deneğin ilk prenatal vizit sırasında ve 24-28. gestasyonel haftada kanları alınmıştır. İrisin düzeyleri ilk trimesterde GDM mevcut kişilerde belirgin düşük saptanmış, ikinci trimesterde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlar doğrultusunda, irisinin erken GDM belirteci olabileceği varsayımında bulunulabilir.(115) Yüksel ve Ark. ise 20 gestasyonel diyabetli kadın ile sağlıklı gebeleri karşılaştırdığında sezaryen sonrası kord kanındaki irisin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmemiştir. Fakat irisin ölçümleri GDM grubunda maternal serum düzeyinde daha düşük saptanmıştır.(116)

Çalışmamızda 24-28. gestasyonel hafta arası GDM mevcut gebelerle sağlıklı gebelerin serum irisin düzeyleri karşılaştırıldı. Gestasyonel diyabetli bireylerin (Grup 1) serum irisin düzeyleri sağlıklı gebelerin (Grup 2) irisin düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. (p=0.001)

Araştırmamızda irisin düzeylerini GDM grubunda yüksek saptamamız, irisinin reseptör düzeyinde gelişen direnci ile açıklanabilir. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, irisinin gebelerde glukoz metabolizması üzerine olumlu etkili bir belirteç olmadığı ifade edilebilir.

İrisin, salınımı egzersizle uyarılan bir proteindir. Benzer şekilde obezite de irisin düzeyini etkileyen majör faktörlerdendir. Çalışmamızda, katılımcıların egzersiz alışkanlıkları ve BKİ'leri sorgulanmamıştır. Bu durum araştırmamızda irisin düzeylerini etkileyen faktörlerin beraber incelenememesine neden olmuştur. İrisin açısından meydana gelen anlamlı farkta obezite ve egzersiz düzeylerinin payı tarafımızca bilinmemektedir ve bu durum tezimizin kısıtlılıklarından sayılabilir.

Nesfatin-1, yakın zamanda keşfedilmiş metabolizma üzerinde önemli işlevleri olan bir adipositokindir. Santral sinir sisteminde hipotalamusun belli bölgelerinden salgınır. Pankreas beta hücresi, gastrointestinal sistem, subkutan yağ dokusu diğer salınım yerleridir.(5)

İştahı ve besin alımını azaltır, beslenme aralıklarını uzatır.(79–81) Böylece vücut ağırlığını ve obezite gelişimini azaltıcı etkisi ortaya çıkar. Fakat obez bireylerde nesfatin-1 düzeylerinin obez olmayanlara göre daha yüksek düzeyde tespit edildiği, direnç durumu ile ilişkilendirilen araştırmalar da mevcuttur.(83)

Nesfatin glukagon salınımını inhibe eder, glukoz bağımlı insülin salgılatıcı ve anoreksijenik etkileri mevcuttur.(81,84) Yang ve Ark. serebral ventriküle nesfatin-1 verilmesi sonrası hepatik glukoneogenezde azalma ve periferik dokuda glukoz kullanımında artış tespit etmiştir.(117) Bu mekanizmalar ile vücutta glukoz metabolizmasını olumlu yönde düzenler.

Birçok çalışmada tip 1 DM ve sağlıklı deneklere kıyasla tip 2 DM ve polikistik over sendromu olan hastalarda serum nesfatin düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre nesfatinin, hiperglisemi ve insülin direnci gibi durumlarda inhibe edildiği düşünülmüştür.(80,85) Fakat tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde, kontrol grubuna göre daha yüksek nesfatin seviyelerinin tespit edildiği az sayıda araştırma da mevcuttur.(118) Gestasyonel diyabet, PCOS ve Tip 2 diyabetin insülin direnci, adipositenin fazlalığı gibi ortak patolojilerle ilişkili olduğu düşünülürse nesfatin-1'in etkisi daha net anlaşılabilir.

153 GDM ve 84 normal glukoz toleranslı katılımcıyla yapılan bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde 24-29. gestasyonel hafta arasında kan örnekleri alınmış ve gestasyonel diyabetli grupta serum nesfatin-1 konsantrasyonları sağlıklı gruba göre düşük saptanmıştır.(86)

Aslan ve ark. gestasyonel diyabetli bireyler ile sağlıklı gebe grubunun serum nesfatin-1 düzeylerini doğum anında aldığı örneklerle karşılaştırmış ve GDM grubunda daha düşük ölçümler saptamıştır. Araştırmacılar, kord kanında da nesfatin düzeylerini incelemiş ve maternal serum seviyeleri ile benzer sonuç elde etmişlerdir.(119)

Ademoğlu ve ark.(120) ile Küçükler ve ark.(121) da gebeliğin ikinci trimesterinde inceledikleri serum nesfatin-1 düzeylerini GDM mevcut bireylerde kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulmuştur.

2010 yılında Aydın S., anne sütünde nesfatin-1'i tanımlamış ve meme dokusunun da nesfatin kaynağı olabileceğini ifade etmiştir. Çalışmasında, GDM tanılı ve sağlıklı emziren kadınların serum, süt ve kolostrumundaki nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Nesfatinin, gestasyonel diyabetli emziren kadınların serumunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Doğum sonrası ölçülen nesfatin-1 düzeyleri ise gerileyen insülin direnci sebebiyle gebe olmayanlarla benzer düzeylerde saptanmıştır.(79) Bu çalışmaların sonuçları araştırmamızla paralellik göstermektedir.

Zhang ve Ark. 50 GDM mevcut ve 50 sağlıklı gebeyle yaptığı çalışmada, serum ve kord kanı nesfatin düzeylerini kontrol gruba göre yüksek tespit etmiştir. Bu araştırma çalışmamızla zıt sonuçlara sahiptir.(122)

Çalışmamızda 50 GDM tanılı gebe ile 50 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubunun serum nesfatin-1 değerleri karşılaştırıldı. Maternal nesfatin düzeyleri gestasyonel diyabetli grupta anlamlı olarak düşük saptandı. ($p<0.001$) Nesfatinin olumlu metabolik etkileri ve araştırmamızla paralel sonuçlanan birçok çalışma doğrultusunda nesfatin-1' in GDM tanı ya da takibinde kullanılabileceği düşünülebilir.

Adiponektin, yağ dokudan salgılanan, kas ve karaciğer dokusunda glukoz metabolizmasını düzenleyen bir adipositokindir.(72,73) Karaciğerde glukoneogenezi azaltır; yağ asidi oksidasyonunu, periferik dokularda glukoz kullanımını ve insülin duyarlılığını artırır. Lipid metabolizmasını düzenler.(123) Aterogenezi ve vasküler inflamasyonu azaltıcı etkileri de mevcuttur.(69)

Araştırmaların çoğunda obez, metabolik sendromlu, insülin direnci veya tip 2 diyabetes mellitus olan hastalarda serum adiponektin düzeyleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu düşük düzeylerin pankreas beta hücre disfonksiyonu yapabileceği gerekçesi ile gelecekte tip 2 DM gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.(74,75)

Glukoz metabolizması üzerine olan güçlü etkileri sebebiyle adiponektin ve gestasyonel diyabet ilişkisi birçok çalışma ile aydınlatılmaya çalışılmıştır. Yapılan incelemelerde, tez çalışmamıza benzer şekilde maternal serum adiponektin düzeyleri gestasyonel diyabeti olan gebelerde sağlıklı gebelere göre düşük tespit edilmiştir.(124,125)

Iliodromiti ve ark. 2016 yılında yaptığı metanaliz ile erken gebelikte maternal serum adiponektin ölçümü ile gestasyonel diyabetin %64,7 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile tahmin edilebilir olduğunu gözlemiştir.(126) Hedderson ise adiponektin düzeyindeki %1 düşüş ile GDM gelişim riskinin 4,25 kat arttığını ifade etmiştir.(124)

Francis ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında deneklerden gebeliğin başından itibaren belirli aralıklarla 4 kez kan alınmış ve adiponektin seviyeleri tüm ölçümlerde GDM grubunda düşük saptanmıştır.(127)

M.Doruk ve ark. gestasyonel diyabetli kadınlarda adiponektin düzeylerini kontrol gruba göre düşük saptamıştır. Adiponektin düzeylerini ilerleyen gebelik haftası ile orantılı tespit etmiş ve düşük adiponektin düzeylerinin erken doğumla ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir.(77)

Atarod ve ark. 37 GDM katılımcı ile kontrol grubunu karşılaştırmıştır. Diyabetli kadınlarda serum adiponektin düzeyi düşük saptanmış fakat doğum sonrası takiplerde postpartum metabolik sendromla adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. (128)

Tsai ve ark.'nın çalışmasında adiponektin GDM mevcut gebelerde düşük tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabetli kadınların bebeklerinin doğum ağırlığı ile maternal serum adiponektin seviyeleri ters orantılı olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak, düşük adiponektin konsantrasyonları kötü neonatal sonuçlarla ilişkilendirilebilir. (129)

Ianniello ve ark., gebelerin her üç trimesterinde de aldığı kan örneklerinde GDM mevcut deneklerde adiponektin düzeylerini düşük bulmuştur. Daha düşük adiponektin düzeyine sahip bireylerde daha yüksek diyastolik kan basıncı ve daha fazla total yağ doku tespit etmişlerdir. Bu çalışma adiponektin ile metabolik sendrom ilişkisi açısından da yol gösterici niteliktedir.(130)

Bir kohort çalışmasında GDM mevcut ve sağlıklı gebe kadınlar normal kilolu, obez, ciddi obez olarak sınıflanmış ve gestasyonel diyabetli bireylerin her grubunda adiponektin seviyeleri düşük saptanmıştır. Adiponektin/leptin oranı ile GDM gelişimi arasında negatif ilişki olduğu görülmüştür. Fakat obez bireylerde bu ilişki anlamlı bulunmamıştır.(131) Skvarca ve ark. da adiponektin/leptin oranını obez olmayan bireylerde daha güvenilir bir gösterge olarak ifade etmiştir.(132)

Çalışmamızda GDM mevcut gebelerde serum adiponektin düzeyleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. ($p<0.001$) Sonuçlarımız, periferik dokularda insülinin kullanımını artıran ve bu yolla vücutta insülin duyarlılığını sağlayan adiponektin biyobelirteci için şaşırtıcı değildir. Daha geniş katılımcılı çalışmalar ile mevcut bulgular desteklenmelidir.

Adiponektin açısından çalışmamızın sonuçları ile farklı neticelenen az sayıda araştırma mevcuttur.(133,134) Ebert ve ark.'nın GDM, sağlıklı gebe ve gebe olmayan

sağlıklı deneklerle yaptığı araştırmada gebelerde, gebe olmayan gruba göre adiponektin düzeyleri düşük ölçülmüştür. Fakat GDM ve sağlıklı gebe grubu arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Adiponektinin gebelik durumu belirleyicisi olabileceği ama GDM belirteci olamayacağı düşünülmüştür.(135)

Çalışmalardaki gebelik yaşlarının ve beden kitle indekslerinin farklı olması, etnisite, glisemik bozukluğun şiddeti ve tedavi farklılıkları farklı sonuçlara sebep olmuş olabilir.

Leptin temel salınım yeri olan adipoz doku dışında hipotalamus, üreme organları, mide, karaciğer, dalak bağırsak, plasentada da reseptörleri bulunan; enerji ve glukoz metabolizması açısından önemli görevleri olan bir hormondur. Proinflamatuardır, beslenmeyi azaltır ve enerji tüketimini artırır. Tokluk üzerine etkilidir. İnsülin direnci ile ilişkili bir belirteçtir.(96)

Skvarca ve ark.(132) ile Inoue ve ark.'nın(136) çalışmalarında, adiponektin/leptin oranının insülin duyarlılığının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Bu oranın Tip 2 DM, polikistik over sendromu ve obezite gibi metabolik bozukluklar için tek başına diğer birçok hormondan daha etkili bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir. Beden kitle indeksleri eşitlenmiş tip 2 DM hastaları ile sağlıklı grubun karşılaştırıldığı birçok çalışmada ise serum leptin düzeyleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(137)

Yapılan araştırmalarda, serum leptin düzeylerinin vücuttaki adipoz doku miktarı ile orantılı olduğu gözlenmiştir. Bu durum post reseptör düzeyinde gelişen bir leptin direnci olarak adlandırılmıştır. Artmış leptin düzeylerinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.(8)

Gebelikte maternal leptin düzeyleri 2. trimesterde en yüksek düzeye ulaşır ve doğumdan hemen önce düşmeye başlar. Plasentanın çıkışı sonrası ise bu düzey daha da düşer.(138) Schubring ve ark.'nın araştırmasında ise 28. gebelik haftasındaki maternal leptin konsantrasyonları, gebe olmayan kişiler ile karşılaştırıldığında yaklaşık üç kat daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum gebeliğin fizyolojisi sebepli gelişen insülin direncine bağlanmıştır.(139)

Bazı araştırmalarda maternal serum leptin düzeyleri gestasyonel diyabeti olan bireylerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek saptanmıştır.(140) 2015 yılında yapılan bir

meta-analizde de gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde serum leptin düzeylerine bakılmış, 8 araştırma derlenmiş ve GDM grubunda leptin düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.(141)

Cseh ve ark., gestasyonel diyabetli gebelerde serum leptin konsantrasyonlarını kontrol gruba göre daha yüksek bulmuştur. Ayrıca çalışmada GDM mevcut anneden dünyaya gelen bebeklerin baş çevreleri, doğum boy uzunlukları ve doğum ağırlıkları maternal leptin konsantrasyonları ile ters orantılı tespit edilmiştir. Araştırmacılar, kötü perinatal sonuçlarla yüksek leptin düzeylerini ilişkilendirmiştir.(142)

Bazı araştırmalarda ise çalışmamıza benzer şekilde GDM ve NGT grupları arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.(134)

Maple-Brown ve ark., beden kitle indeksinin gebeliğin 2. ve 3. trimesteri için leptin konsantrasyonlarının en güçlü belirleyicisi olduğunu fakat leptinin glukoz metabolizma bozukluklarından etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Dolayısıyla leptinin GDM için belirleyici bir faktör olmadığını ifade etmiştir.(143)

Gebeleri normal kilolu, obez ve ciddi obez şeklinde sınıflandırıp serum adiponektin ve leptin düzeylerini inceleyen bir kohort çalışmasında; leptin düzeyleri, ciddi obezitesi olan gestasyonel diyabetli bireylerde düşük saptanmıştır. Fakat bu grup dışında anlamlı sonuç elde edilememiştir.(131)

Gestasyonel diyabetli ve sağlıklı gebe bireylerin obez ve normal kilolu olarak sınıflandığı başka bir araştırmada ise maternal leptin seviyeleri obez grupta (GDM ve sağlıklı gebeler) obez olmayan gruba (GDM ve sağlıklı gebeler) göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca GDM mevcut obez grupta leptin diğer tüm gruplardan yüksek saptanmıştır. Araştırmacılar gestasyonel diyabetli bireylerde kilo kontrolünün olumsuz perinatal hadiselerden korunma açısından oldukça önemli olduğunu vurgulamıştır.(144)

Çalışmamızda GDM ve normal glukoz toleranslı katılımcılardan oluşan grup arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ($p=0.962$) Gestasyonel diyabet ve leptin ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızdır ve farklı sonuçları görmek mümkündür. Leptin; düzeyi obeziteden etkilenen,

santral sinir sistemindeki reseptörleri düzeyinde direnç geliştirebilen ve BKİ ile yakın ilişkili bir belirteçtir. Araştırmamızda bireylerin BKİ kaydedilmemiş olup, bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Yapılan korelasyon analizinde irisin ve leptin biyobelirteçleri arasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Bu ilişki GDM grubunda zayıf kuvvette iken ($p:0.05$ $r:0.387$), sağlıklı grupta çok kuvvetli ($p<0.001$ $r:0.930$) tespit edildi. Bu iki belirteç dışındaki analizlerde anlamlı ilişki saptanmadı. İrisin ve leptin, düzeyleri obeziteden majör olarak etkilenen adipositokinlerdir. Birçok araştırmada obez, gebe, metabolik sendromlu bireylerde insülin gibi irisin ve leptine direnç geliştiği ortaya konmuştur. Serum irisin ve leptin konsantrasyonlarının vücuttaki salınımları ve santral sinir sistemi üzerindeki reseptörlerinin benzer faktörlerden etkilendiği için korele sonuçlanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Daha geniş hasta gruplarında yapılacak, güncel çalışmalarla adiponektin, nesfatin, irisin ve leptin ile ilgili sonuçlar desteklenmelidir. Tezimiz yapılacak yeni araştırmalar için yol gösterici niteliktedir.

SONUÇ

Araştırmamızda, yaş ve gebelik haftası yönünden anlamlı farklılığı olmayan 50 GDM ve 50 normal glukoz toleranslı gebe birey arasında serum adiponektin, irisin, leptin ve nesfatin biyobelirteçlerinin düzeylerini inceledik. Çalışmamız, bu belirteçleri bir arada inceleyen ve kendi aralarında karşılaştıran Türk toplumunda gerçekleştirilmiş ilk araştırmadır.

Çalışmamızda, maternal adiponektin ve nesfatin-1 ölçümleri GDM mevcut bireylerde sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken, irisin düzeyleri yüksek saptanmıştır. Leptin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sonuçlarımız; adiponektin, irisin ve nesfatinin gestasyonel diyabetin öngördürücüsü amaçlı kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Adiponektin, irisin, leptin ve nesfatinin GDM patofizyolojisinde oldukça önemli yeri olan insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat gestasyonel diyabet sadece insülin direnci ile açıklanamayacak kadar karmaşık bir hastalıktır. Bu belirteçlerin diğer işlevleri ve gestasyonel diyabetin tanı ve taraması amacıyla kullanılabilirliğinin belirlenmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamıza katılan gebelerin BKİ'leri kaydedilmemiş olup, incelenen belirteç düzeylerinin obeziteden etkilendiği gözlenmiştir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Daha fazla sayıda hasta sayısı ve erken gebelik haftalarından itibaren izlem yapılan prospektif çalışmalarla kapsamlı sonuçlar elde edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020.
2. Metzger BE, Contreras M, Sacks DA, Watson W, Dooley SL, Foderaro M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med [Internet]. 2008 May 8 [cited 2020 Sep 27];358(19):1991–2002. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0707943>
3. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and glucose intolerance. J Clin Invest [Internet]. 1985 [cited 2020 Sep 27];75(3):809–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3884667/>
4. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. Nat Med [Internet]. 2001 [cited 2020 Oct 10];7(8):941–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11479627/>
5. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. Endocrinology [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Oct 12];150(1):232–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818289/>
6. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature [Internet]. 2012 Jan 26 [cited 2020 Oct 20];481(7382):463–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature10777>
7. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. Science (80-) [Internet]. 1996 Nov 15 [cited 2020 Oct 21];274(5290):1185–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8895466/>
8. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes [Internet]. Vol. 2, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Elsevier Limited; 2014 [cited

2020 Sep 27]. p. 488–99. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24731659/>

9. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Sep 27];41(Supplement 1):S13–27. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
10. Coskun A, Yavuz Ö, Memisogullari R, Kurt Yüksel H. HbA1c Ölçümünde HPLC ve Türbidimetrik Immüno-inhibisyon Yöntemlerinin Karsilastirilmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Derg* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2020 Sep 28];1(1):17–21. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/dtfd/610932>
11. I. S, B. O, Y. T, S. K, S. G, N. D, et al. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population-based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). *Diabetologia* [Internet]. 2011 [cited 2020 Sep 28];54:S140. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L70562469%5C\\$nhhttp://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2276-4](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L70562469%5C$nhhttp://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2276-4)
12. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 2019 [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 28]. 144 p. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>
13. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 8];103(3):341–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24847517/>
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Vol. 30, *Diabetes Care*. 2007. p. 42–7.
15. The Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care Work Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care [Internet]. 2017. Available from: www.tricare.mil

16. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Aktekin B, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2020 Sep 29];28(1):51–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21221008/>
17. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: An update [Internet]. Vol. 56, *Indian Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2008 [cited 2020 Sep 30]. p. 179–88. Available from: </pmc/articles/PMC2636123/?report=abstract>
18. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [Internet]. Vol. 329, *The New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*; 1993 [cited 2020 Sep 30]. p. 977–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/>
19. Keskin O, Balci B. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Complications. *Kafkas J Med Sci*. 2011;1(2):81–5.
20. Türkiye Diyabet Vakfı. *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2019;16.
21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 [Internet]. Vol. 37, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2014 [cited 2020 Sep 28]. p. S14–80. Available from: www.ngsp.
22. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 1];103(2):176–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300020/>
23. Aydın H, Çelik, Yazıcı D, Altunok, Tarçın, Deyneli O, et al. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2021 Sep 3];36(2):221–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402933/>
24. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and

- gestational diabetes mellitus. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]. Mosby Inc.; 1999 [cited 2020 Oct 2]. p. 903–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10203659/>
25. Forsbach-Sánchez G, Tamez-Peréz HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and pregnancy [Internet]. Vol. 36, Archives of Medical Research. Arch Med Res; 2005 [cited 2020 Oct 1]. p. 291–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925019/>
 26. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 1];174(4):1343–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8623868/>
 27. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2020 Sep 28];28(2):323–8. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/28/2/323>
 28. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2006 [cited 2020 Sep 28];29(9):2078–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16936156/>
 29. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2009 [cited 2020 Sep 28];373(9677):1773–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465232/>
 30. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-De Mouzon S. Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways. Diabetes [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Oct 1];52(12):2951–8. Available from: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/gestational-diabetes-induces-placental-genes-for-chronic-stress-a>
 31. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational

- diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Oct 1];30(Supplement 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596458/>
32. Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, Benn JJ, Jackson NC, Boroujerdi MA, et al. Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 1];39(8):976–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8858221/>
 33. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. In: *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. American Society for Nutrition; 2000 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799399/>
 34. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 [cited 2020 Oct 3];100(5):925–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12423854/>
 35. Burke CW, Roulet F. Increased Exposure of Tissues to Cortisol in Late Pregnancy. *Br Med J* [Internet]. 1970 Mar 14 [cited 2020 Oct 3];1(5697):657–9. Available from: [/pmc/articles/PMC1700605/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1700605/)
 36. Spellacy WN. Understanding and Managing of Pregnancy in Women with Diabetes Mellitus. In: *Gynecologic Endocrinology* [Internet]. Springer US; 1987 [cited 2020 Oct 1]. p. 529–40. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-2157-6_27
 37. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 [cited 2020 Oct 3];162(4):1008–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2183610/>
 38. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes [Internet]. Vol. 21, *Diabetic Medicine*. *Diabet Med*; 2004 [cited 2020 Oct 3]. p. 103–13. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984444/>

39. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care [Internet]. Vol. 31, *Diabetes Care*. NIH Public Access; 2008 [cited 2020 Oct 3]. p. 1060–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930883/>
40. Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Mølsted-Pedersen L, Buschard K. GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 2];39(11):1329–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8933000/>
41. Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2020 Oct 3];25(1):68–71. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/25/1/68>
42. O’Sullivan J, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;(13):278–85.
43. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* [Internet]. 1979 Dec 1 [cited 2020 Oct 4];28(12):1039–57. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/28/12/1039>
44. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21:B161–7.
45. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy [Internet]. Vol. 33, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2010 [cited 2020 Oct 3]. p. 676–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827530/>

46. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus [Internet]. Vol. 26, Diabetes Care. American Diabetes Association Inc.; 2003 [cited 2020 Nov 8]. p. s103–5. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s103
47. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in Diabetes-2018. Diabetes Care [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Nov 8];41(Supplement 1):S13–27. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
48. Nankervis A, McIntyre H, Moses R, Ross G, Callaway L, Porter C, et al. ADIPS Consensus Guidelines for the Testing and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in Australia [Internet]. 2012 [cited 2020 Nov 8]. p. 1–8. Available from: <http://adips.org/downloads/adipsconsensusguidelinesgdm-03.05.13versionacceptedfinal.pdf>
49. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. Can J Diabetes [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Nov 8];42:S255–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650105/>
50. Kanungo A, Jhingan A, Sahay RK, Muruganathan A, Das AK. Consensus evidence-based guidelines for insulin therapy in patients with type 1 diabetes mellitus as per Indian clinical practice. J Assoc Physicians India [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2020 Nov 8];62(7 Suppl):26–33. Available from: <http://europepmc.org/article/med/25668934>
51. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: A prospective multicenter study. In: Diabetes [Internet]. Diabetes; 1991 [cited 2020 Nov 8]. p. 8–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1748272/>
52. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J Gynecol Obstet [Internet]. 2015 Oct [cited 2020 Nov 8];131:S173–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433807/>
53. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes

- mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* [Internet]. 1998 [cited 2020 Nov 8];15(7):539–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9686693/>
54. Webber J, Charlton M, Johns N. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3). Vol. 15, *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2015. p. 107–11.
 55. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2020 Oct 3];131(2):e49–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29370047/>
 56. Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, Teutsch SM. Gestational diabetes. Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* [Internet]. 1985 [cited 2020 Oct 6];34(SUPPL. 2):13–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3996764/>
 57. Cousins L. Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women [Internet]. Vol. 34, *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1991 [cited 2020 Nov 8]. p. 481–93. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1934700>
 58. 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 Clin Res Rev* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 Oct 8];7(4):206–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290085/>
 59. Arshad R, Karim N, Hasan JA. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pakistan J Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 8];30(2):240–4. Available from: </pmc/articles/PMC3998986/?report=abstract>
 60. 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 [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2020 Oct 8];361(14):1339–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0902430>
61. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2020 Oct 8];98(11):4227–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194617/>
 62. Rasmussen K, Yaktine A. Weight gain during pregnancy [Internet]. National Academies Press. Washington, D.C.: National Academies Press; 2009 [cited 2020 Oct 8]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/12584>
 63. Cengiz E. Gestasyonel Diyabetli Bireylerin Diyete Uyumu ve Bazı Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi [Internet]. Vol. 10, *International Journal of Soil Science*. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2015 [cited 2020 Oct 8]. Available from: http://www.ijss.org.tr/index.php?option=com_content&task=view&id=11727&Itemid=2380
 64. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Jul [cited 2020 Oct 8];30(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17596472/>
 65. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy: Understanding the mechanisms of transplacental transfer [Internet]. Vol. 23, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. *J Matern Fetal Neonatal Med*; 2010 [cited 2020 Oct 8]. p. 224–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20064105/>
 66. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* [Internet]. 1995 [cited 2020 Oct 1];44(5):586–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729620/>
 67. Singh SK, Rastogi A. Gestational diabetes mellitus. Vol. 2, *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. Elsevier; 2008. p. 227–34.
 68. Richardson AC, Carpenter MW. Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes

- Mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(2):213–24.
69. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? [Internet]. Vol. 26, *Diabetes Care*. *Diabetes Care*; 2003 [cited 2020 Oct 10]. p. 2442–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12882876/>
 70. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation [Internet]. Vol. 115, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc.; 2005 [cited 2021 Feb 17]. p. 911–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867843/>
 71. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* [Internet]. 1998 Mar 12 [cited 2020 Oct 10];8(6):335–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9512423/>
 72. Havel PJ. Update on Adipocyte Hormones: Regulation of Energy Balance and Carbohydrate/Lipid Metabolism. In: *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association Inc.; 2004 [cited 2020 Sep 27]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749280/>
 73. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Oct 10];191(6):2120–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15592301/>
 74. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Apr [cited 2020 Oct 10];35(4):780–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22357187/>
 75. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2001 [cited 2020 Oct 10];86(5):1930–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11344187/>

76. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2011 May [cited 2020 Oct 10];31(5):479–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21394735/>
77. Doruk M, Uğur M, Oruç AS, Demirel N, Yildiz Y. Serum adiponectin in gestational diabetes and its relation to pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 10];34(6):471–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443615.2014.902430>
78. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia [Internet]. Vol. 76, *Clinical Endocrinology*. Clin Endocrinol (Oxf); 2012 [cited 2020 Oct 21]. p. 2–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951069/>
79. Aydin S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* [Internet]. 2010 Dec [cited 2020 Oct 12];31(12):2236–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20813143/>
80. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* [Internet]. 2010 Jan 8 [cited 2020 Oct 12];159(1–3):72–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19896982/>
81. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* [Internet]. 2006 Oct 12 [cited 2020 Oct 12];443(7112):709–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17036007/>
82. Dore R, Levata L, Lehnert H, Schulz C. Nesfatin-1: Functions and physiology of a novel regulatory peptide [Internet]. Vol. 232, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2017 [cited 2021 Feb 13]. p. R45–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27754932/>
83. Wasilewska M, Adamiec R. Cerebral regulation of insulin secretion and the

- development of insulin resistance in type 2 diabetes [Internet]. Vol. 21, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2012 [cited 2020 Oct 12]. p. 695–703. Available from: <https://europepmc.org/article/med/23457126>
84. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: Anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2021 Feb 13];391(1):1039–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19995555/>
 85. Algul S, Ozkan Y, Ozcelik O. Serum nesfatin-1 levels in patients with different glucose tolerance levels. *Physiol Res* [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 13];65(6):979–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27539099/>
 86. Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Dłuski D, Patro-Małysza J, Kimber-Trojnar Ż, Majsterek M, et al. Nesfatin-1 and Vaspin as potential novel biomarkers for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Mar 13];20(1). Available from: </pmc/articles/PMC6337752/>
 87. Raschke S, Eckardt K, Bjørklund Holven K, Jensen J, Eckel J. Identification and Validation of Novel Contraction-Regulated Myokines Released from Primary Human Skeletal Muscle Cells. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 24 [cited 2020 Oct 20];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637948/>
 88. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Oct 20];61(12):1725–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018146/>
 89. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? In: *Journal of Muscle Research and Cell Motility* [Internet]. *J Muscle Res Cell Motil*; 2003 [cited 2020 Oct 20]. p. 113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14609022/>
 90. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF.

- Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity-Correlation with body mass index. *Peptides*. 2013 Jan 1;39(1):125–30.
91. Zhang Y, Scarpace PJ. The role of leptin in leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2006 Jun 30;88(3):249–56.
 92. Garcés MF, Peralta JJ, Ruiz-Linares CE, Lozano AR, Poveda NE, Torres-Sierra AL, et al. Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 30];99(6):2113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628554/>
 93. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Saridakis ZG, Kynigopoulos G, Skouvaklidou EC, Molyvas D, et al. Circulating irisin in healthy, young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jan 30];99(9):3247–55. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/9/3247/2538260>
 94. Tritos NA, Mantzoros CS. Leptin: Its role in obesity and beyond [Internet]. Vol. 40, *Diabetologia*. Springer; 1997 [cited 2020 Oct 21]. p. 1371–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s001250050838>
 95. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* [Internet]. 1994 Dec 1 [cited 2020 Oct 21];372(6505):425–32. Available from: <https://www.nature.com/articles/372425a0>
 96. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. In: *Nutrition Reviews* [Internet]. Blackwell Publishing Inc.; 1998 [cited 2020 Oct 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9564176/>
 97. Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface [Internet]. Vol. 23, *Placenta*. W.B. Saunders Ltd; 2002 [cited 2020 Oct 21]. p. 103–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11945077/>

98. Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* [Internet]. 1996 [cited 2020 Oct 21];28(12):704–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9013746/>
99. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V, et al. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: Its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism* [Internet]. 2000 [cited 2020 Oct 21];49(2):259–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10690955/>
100. Bi S, Gavrilova O, Gong DW, Mason MM, Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem* [Internet]. 1997 Nov 28 [cited 2021 Feb 19];272(48):30583–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9374555/>
101. Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav*. 2007 Jul 24;91(4):366–74.
102. Staiger H, Böhm A, Scheler M, Berti L, Machann J, Schick F, et al. Common Genetic Variation in the Human FNDC5 Locus, Encoding the Novel Muscle-Derived “Browning” Factor Irisin, Determines Insulin Sensitivity. *PLoS One* [Internet]. 2013 Apr 25 [cited 2021 Feb 3];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23637927/>
103. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ [Internet]. Vol. 8, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2012 [cited 2021 Jan 30]. p. 457–65. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2012.49>
104. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013 Jul 1;27(4):365–9.
105. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 30];98(12):4899–907. Available from: </pmc/articles/PMC3849667/?report=abstract>

106. Kahraman G. Gestasyonel diabetes mellitusta serum irisin düzeyinin araştırılması. Fırat Üniversitesi; 2015.
107. Arkan Gümüş T. Gestasyonel diyabetli hastalarda irisinin insülin direnci ile olan ilişkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi; 2013.
108. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, Hopf L, et al. Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*. 2014 Feb 1;65(2):153–8.
109. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, James S, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2021 Jan 30];306(5):E512–8. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00308.2013>
110. Sancak S, Aydın H, Sargin M, Orçun A, Özdemir A, Çelik A, et al. Serum irisin level increases throughout the gestational period and it does not play a role in development of gestational diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2021 Jan 30];13(4):393–9. Available from: </pmc/articles/PMC6516544/?report=abstract>
111. Zhao L, Li J, Li ZL, Yang J, Li ML, Wang GL. Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocr J* [Internet]. 2015 Oct 31 [cited 2020 Oct 20];62(10):921–6. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/62/10/62_EJ15-0230/_article
112. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, Wilk J, et al. Serum irisin concentration in women with gestational diabetes [Internet]. Vol. 30, *Gynecological Endocrinology*. Informa Healthcare; 2014 [cited 2020 Oct 20]. p. 636–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09513590.2014.920006>
113. Usluoğullari B, Usluoğullari CA, Balkan F, Orkmez M. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2017 May 4 [cited 2021 Feb 3];33(5):405–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277125/>

114. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013 Sep 1;47:66–70.
115. Erol O, Erkal N, Ellidağ HY, İsenlik BS, Aydın Ö, Derbent AU, et al. Irisin as an early marker for predicting gestational diabetes mellitus: a prospective study. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016 Nov 16 [cited 2021 Feb 3];29(22):3590–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2016.1142967>
116. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, Kucur M, et al. Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 [cited 2020 Oct 20];104(1):171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24447809/>
117. Yang M, Zhang Z, Wang C, Li K, Li S, Boden G, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Feb 13];61(8):1959–68. Available from: [/pmc/articles/PMC3402309/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020667/)
118. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 12];120(2):91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22020667/>
119. Aslan M, Celik O, Celik N, Turkcuoglu I, Yilmaz E, Karaer A, et al. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus. *Endocrine* [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 12];41(3):424–9. Available from: https://www.academia.edu/26603302/Cord_blood_nesfatin_1_and_apelin_36_levels_in_gestational_diabetes_mellitus
120. Ademoglu EN, Gorar S, Keskin M, Carlioglu A, Ucler R, Erdamar H, et al. Serum nesfatin-1 levels are decreased in pregnant women newly diagnosed with gestational diabetes. *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Oct 12];61(5):455–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28977160/>
121. Kucukler FK, Gorkem U, Simsek Y, Kocabas R, Gulen S, Guler S. Low level of

- Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Oct 12];32(9):759–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153231/>
122. Zhang Y, Lu J hui, Zheng S yuan, Yan J he, Chen L, Liu X, et al. Serum levels of nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Feb 14];33(8):621–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28361552/>
 123. Fruebis J. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2001 Feb 13 [cited 2020 Oct 10];98(4):2005–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172066/>
 124. Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ, Quesenberry CP, Sridhar S, Ehrlich S, et al. Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Feb 17];36(12):3930–7. Available from: </pmc/articles/PMC3836148/>
 125. Bhograj A, Suryanarayana K, Nayak A, Murthy N, Dharmalingam M, Kalra P. Serum adiponectin levels in gestational diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Feb 17];20(6):752–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27867874/>
 126. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 59, *Diabetologia*. Springer Verlag; 2016 [cited 2021 Feb 17]. p. 692–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00125-015-3855-6>
 127. Francis EC, Li M, Hinkle SN, Cao Y, Chen J, Wu J, et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: A longitudinal study in a multiracial cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care* [Internet]. 2020 Aug 2 [cited 2021 Feb 17];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747382/>
 128. Atarod Z, Ebrahemian M, Jafarpour H, Moraghebi M, Sharafkhani E. Association

- between serum adiponectin levels with gestational diabetes mellitus and postpartum metabolic syndrome: A case control study. *Endocr Regul* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Feb 16];54(2):119–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597154/>
129. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: Negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* [Internet]. 2005 Nov [cited 2020 Oct 10];21(11–12):1095–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16308131/>
 130. Ianniello F, Quagliozzi L, Caruso A, Paradisi G. Low adiponectin in overweight/obese women: Association with diabetes during pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 17];17(23):3197–205. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/6087>
 131. Thagaard IN, Krebs L, Holm JC, Lange T, Larsen T, Christiansen M. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: A cohort study. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2017 Jan 26 [cited 2020 Oct 21];55(11):1805–12. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2017.55.issue-11/cclm-2017-0427/cclm-2017-0427.xml>
 132. Skvarca A, Tomazic M, Blagus R, Krhin B, Janez A. Adiponectin/leptin ratio and insulin resistance in pregnancy. *J Int Med Res*. 2013;41(1):123–8.
 133. Al-Musharaf S, Sabico S, Hussain SD, Al-Tawashi F, Alwaily HB, Al-Daghri NM, et al. Inflammatory and Adipokine Status from Early to Midpregnancy in Arab Women and Its Associations with Gestational Diabetes Mellitus. *Dis Markers* [Internet]. 2021 Jan 23 [cited 2021 Feb 18];2021:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33552314/>
 134. Saucedo R, Zarate A, Basurto L, Hernandez M, Puello E, Galvan R, et al. Relationship Between Circulating Adipokines and Insulin Resistance During Pregnancy and Postpartum in Women with Gestational Diabetes. *Arch Med Res* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Feb 19];42(4):318–23. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21820611/>

135. Ebert T, Gebhardt C, Scholz M, Schleinitz D, Blüher M, Stumvoll M, et al. Adipocytokines are not associated with gestational diabetes mellitus but with pregnancy status. *Cytokine* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Feb 17];131. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283441/>
136. Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia. *Metabolism* [Internet]. 2006 Sep [cited 2020 Oct 21];55(9):1248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16919546/>
137. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin Concentrations in Relation to Body Mass Index and the Tumor Necrosis Factor- α System in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 Oct [cited 2021 Feb 19];82(10):3408–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9329377/>
138. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2020 Oct 21];91(3):389–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9491866/>
139. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: Relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* [Internet]. 1998 [cited 2020 Oct 21];50(5):276–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9873196/>
140. Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor- α , leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2008 Apr 20 [cited 2021 Feb 19];121(8):701–5. Available from: <http://www.cmj.org/information/full.asp?pmid=20088701>
141. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited

- 2021 Mar 15];64(6):756–64. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25749468/>
142. Cseh K, Baranyi É, Melczer Z, Csákány GM, Speer G, Kovács M, et al. The pathophysiological influence of leptin and the tumor necrosis factor system on maternal insulin resistance: Negative correlation with anthropometric parameters of neonates in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2002 [cited 2021 Feb 19];16(6):453–60. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/gye.16.6.453.460>
143. Maple-Brown L, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, et al. Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Nov [cited 2020 Oct 21];97(11):4148–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22948759/>
144. Tsiotra PC, Halvatsiotis P, Patsouras K, Maratou E, Salamalekis G, Raptis SA, et al. Circulating adipokines and mRNA expression in adipose tissue and the placenta in women with gestational diabetes mellitus. *Peptides* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Mar 15];101:157–66. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29337272/>