T.C

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET PATOGENEZİNDE RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4'ÜN ROLÜ

Dr. Muhammet MADEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

2012

T.C

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABET PATOGENEZİNDE RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN 4'ÜN ROLÜ

Dr. Muhammet MADEN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

Etik Proje No: KAEK 2010/16

Karar No: 1/17

TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında bana yol göstermiş ve desteğini esirgememiş olan tez danışmanım Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK'e, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki eğitimim süresince gerekli çalışma ve eğitim ortamını sağlayan, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan başta İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ahmet YILMAZ olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Saadettin HÜLAGÜ, Prof. Dr. Itır YEĞENAĞA, Prof. Dr. Berrin ÇETİNARSLAN, , Prof. Dr. Ömer ŞENTÜRK, Prof. Dr. Betül KALENDER, Prof. Dr. Kazım UYGUN, Prof. Dr. Abdullah HACIHANEFİOĞLU, Prof. Dr. İlhan TARKUN, Prof. Dr. Ayşe ÇEFLE, Doç. Dr. Altay ÇELEBİ, Doç. Dr. Erkan DERVİŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Elif Birtaş ATEŞOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Pınar TARKUN, Yrd. Doç. Dr. Devrim ÇABUK' a teşekkür ederim.

İstatistik çalışmalarımda yardımları için Dr. Uğur KORKMAZ'a ve vaka toplama sürecinde benden yardımlarını esirgemeyen Yeliz DEMİRHAN ve Yasemin ERKEK'e teşekkür ederim.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Biyokimya A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan onur ve zevk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen başta babam ve anneme, kardeşime, gösterdiği olgunlukla ve yardımlarıyla her zaman yanımda olduğunu hissettiren çok değerli eşim Sıdıka'ya, iki yıldır varlıkları ile hayatıma renk katan oğullarım Ahmet ve Yusuf'a teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	1
ŞEKİLLER DİZİNİ	3
TABLOLAR DİZİNİ	4
GRAFİK DİZİNİ	6
1. AMAÇ ve KAPSAM	7
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	8
2.2. Tarihçe	8
2.3. Epidemiyoloji	8
2.4. GDM' de Tarama ve Tanı Kriterleri	9
2.5. GDM için risk faktörleri	10
2.6. Etiyopatogenez	11
2.7. İnsülin direnci ve hücresel mekanizmalar	15
2.8. Gebelikte insülin direncinin tayin edilmesi	17
2.9 Gestasyonel Diyabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar	18
2.10. GDM Takip ve Tedavisi	20
2.10.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi	20
2.10.2. İnsülin Tedavisi	22
2.10.3. Yaşam Tarzıyla İlgili İyileştirmeler	23
2.11. Uzun Dönem Takip	23
3. RETİNOL BİNDİNG PROTEİN-4	24
3.1. RBP-4 ve İnsulin Rezistansı: Patofizyoloji	24
3.2. RBP-4 ve Transtiretin	26
3.3. RBP-4 ve Renal Fonksiyon	26
4. GEREÇ YÖNTEM	26
4.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	26
4.2. Çalışma gruplarına 100 gr'lık OGTT yapılması	27

4.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması 28
4.4. Serum Örneklerinde Retinol Bağlayıcı Protein-4 Düzeyinin Tespiti 27
4.5. İstatistiksel Değerlendirme 28

5. BULGULAR 30

6. TARTIŞMA 45

7. SONUÇ ve ÖNERİLER 51

8. ÖZET 52

9. ABSTRACT 53

10. KAYNAKLAR 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amarikan Diyabet Cemiyeti
DM	Diyabetes Mellitus
ELİSA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FDA	American Gıda ve İlaç Yönetimi
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	Büyüme Hormonu
GLUT	Glukoz Taşıyıcısı
hCG	İnsan Koryonik Büyüme Hormonu
hCS	İnsan Koryonik Somatotropin
hPGH	İnsan Plasental Büyüme Hormonu
hPL	İnsan Plasental Laktojeni
IS_{HOMA}	Matthews ve arkadaşlarının hesapladıkları insülin duyarlılığı
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
IS_{OGTT}	Matsuda ve De Fronzo'nun hesapladıkları insülin duyarlılığı
$IS_{QUICKİ}$	Katz ve arkadaşlarının hesapladıkları insülin duyarlılığı
LGA	Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı bebek
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PEPCK	Fosfoenol Piruvat Karboksikinaz
PI3-K	Fosfoinositol-3-kinaz
PRL	Prolaktin
RBP-4	Retinol Bağlayıcı Protein-4
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SYA	Serbest Yağ Asidi

TTR	Transtiretin
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Şekil Alt Yazısı	Sayfa
Şekil 1	İnsülin-reseptör sinyal yolağı	17
Şekil 2	RBP-4 ün insülin rezistansı ve glukoz İntolarensı patogenezindeki yeri	25

TABLOLAR DİZİNİ

No	Tablo üstü yazısı	Sayfa
Tablo 1	Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	10
Tablo 2	GDM için risk faktörleri	11
Tablo 3	Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve glukoz metabolizması ile insüline olan etkileri	15
Tablo 4	İnsülin Duyarlılığını Değerlendirme Modelleri	18
Tablo 5	GDM'lu hastalar için önerilen ağırlık kazanımları	20
Tablo 6	GDM'lu hastalar için günlük enerji gereksinimleri	20
Tablo 7	Çalışmaya alınan gebelerin demografik laboratuvar verileri.	30
Tablo 8	Gruplar arasında HbA1c, OGTT, HOMA ve QUİCKİ indeksi test sonuçlarının karşılaştırılması	31
Tablo 9:	Gruplar arasında obezite, ailede diyabet varlığı ve Önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü Varlığının karşılaştırılması	32
Tablo 10:	Gruplar arasında RBP-4 ve TTR düzeylerinin karşılaştırılması	32
Tablo 11.	RBP-4 düzeyleri ile yaş, BMI, TTR, lipid düzeyleri ve OGTT parametreleri arasındaki ilişki	35
Tablo 12.	RBP-4 düzeyleri ile yaş, BMI, TTR, lipid düzeyleri ve OGTT parametreleri arasındaki ilişki	39
Tablo 13.	Geblik sırasındaki RBP-4, TTR ve HOMA değerlerinin gebelik sonrasındaki değişimi	39

Tablo 14. Postpartum normal OGTT ve anormal OGTT'li bireylerin gebelik sırasındaki HbA1c, BMI, RBP-4 TTR ve HOMA değerlerinin karşılaştırılması 44

GRAFİKLER DİZİNİ

No	Grafik Yazısı	No
Grafik 1	Gruplardaki RBP4 düzeyleri	33
Grafik 2	Gruplardaki TTR düzeyleri	34
Grafik 3	RBP-4 ve TTR arasındaki ilişki	36
Grafik 4	RBP-4 ve total kolesterol değerleri arasındaki ilişki	37
Grafik 5	RBP-4 ile LDL kolesterol değerleri arasındaki ilişki	38
Grafik 6	TTR ve açlık glukozu arasındaki ilişki	39
Grafik 7	Postpartum normal OGTT ve BGT'lı hastalarda RBP-4 düzeyleri	41
Grafik 8	Postpartum normal OGTT ve BGT'lı hastalarda TTR düzeyleri	42
Grafik 9	Postpartum normal OGTT ve BGT'lı hastalarda HOMA düzeyleri	43

GESTASYONEL DİYABET PATOGENEZİNDE RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4'ÜN ROLÜ:

1. AMAÇ KAPSAM:

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan yada gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur (1). GDM gebelik döneminde en sık görülen metabolik bozukluktur ve tüm gebeliklerin % 4'ünde mevcuttur (2). Tedavi edilmediği takdirde annenin ileriki yaşamında tip 2 diyabetes mellitusa (DM) sebep olabileceği gibi, fetusta konjenital anomalilerede yol açabilmektedir. GDM'lu kadınların çocuklarında da obezite, glukoz intoleransı ve diyabet gelişme riski artmıştır (3). Doğum sonrası glukoz regülasyonu normale dönebilir; metabolik sendrom özellikleri kalıcı olabilir veya zaman içinde glukoz toleransı bozulabilir (4). Tedavide sadece beslenme tedavisi yeterli olabileceği gibi glisemi regülasyonu için gerekirse insülin de kullanılmaktadır (3).

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), retinolün kanda spesifik taşıyıcı proteinidir. Ekstra ve intrasellüler alanda hidrofobik ve labil retinoid metabolitlerini stabil hale getiren ve çözünürlüğünü sağlayan proteinlerden biridir. Fizyolojik fonksiyonu retinolü bağlamak ve böbreklerden kaybını önlemektir. RBP-4 büyük ölçüde karaciğerde üretilmektedir, ayrıca yağ hücresi tarafından da salgılanmaktadır. RBP-4 yeni bir adipositokin olup, sistemik insülin duyarlılığı ile bağlantılı yağ hücresine glukoz alımı ile ilişkilidir. Obezitede düzeyleri artarak insülinin etkisinin bozulmasına neden olmaktadır. İnsanlarda yapılan çalışmalarda da yüksek RBP-4 düzeylerinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5).

Transtiretin (prealbumin, TTR); tiroksin ve retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturan ve böylece RBP-4'ün renal atılımını engelleyen, pankreatik insülin sekresyonunu pozitif yönde etkileyen bir moleküldür (6). RBP-4'deki artışın pankreatik transtiretin reseptörlerini bloke ederek insülin sekresyonunu bozduğuda ileri sürülmektedir (7).

Biz bu çalışmamızda yaygın bir sağlık sorunu olan ve maternal-fetal komplikasyonları sebebiyle önem arzeden GDM'un etiyolojisinde RBP-4 ve TTR'in yerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GDM ilk kez gebelikte saptanan, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitusa göre daha hafif seyreden bir glukoz tolerans bozukluğudur. Bununla birlikte hipergliseminin derecesine bağlı olarak makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilurubinemi gibi neonatal metabolik sorunlara yol açması sebebiyle önemli bir hastalıktır (8). GDM çoğunlukla doğumdan sonra kaybolsada olguların % 25-30'unda uzun dönemde tip 2 DM ortaya çıkabilmektedir (9). Bu risk obez kadınlarda ve gebelikte kan şekeri regülasyonu için insülin kullanan gestasyonel diyabet hastalarında daha fazladır (10). Doğum sonrası glukoz regülasyonu normale dönebilir; metabolik sendrom özellikleri kalıcı olabilir veya zaman içinde glukoz toleransı bozulabilir (4). Tedavide sadece diyet tedavisi çoğu zaman yeterli olur. Diyet tedavisiyle tedavi edilemeyen hastalarda kan şekeri regülasyonu için insülin de kullanılmaktadır (3).

2.2. Tarihçe:

İlk kez 1824 yılında Berlin Üniversitesi'nde Dr. Benewitz, doktora tezinde hamilelikte ortaya çıkan diyabetten bahsetmiştir. 1945'de gebelikte prediyabet tanımı ilk kez kullanılmış; 1951'de ise Danimarkalı araştırmacı Dr. Pedersen ilk kez GDM terimini ''diabetes og gravidet'' olarak makalesinde kullanmıştır. ABD'de Elliott P. Joslin ve Priscilla White diyabetle ilgili çalışmaları ile yeni bir çağ başlatırlarken, John B. O'Sullivan 1960'lı yılların başında gestasyonel diyabet çalışmalarının temellerini atmış ve onun katkılarıyla GDM konusunda çağdaş çalışmalar başlamıştır (11).

2.3. Epidemiyoloji:

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmakta, yılda 200.000'in üzerinde yeni olgu tanımlanmaktadır. Prevalans, incelenen popülasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak değişmekle beraber %1–14 civarındadır (12). Amerikan diyabet derneği gebe kadınların %4'ünde yani yılda yaklaşık 135000 kadında GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Dünyadaki dağılımı ırklar ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda insidens Kafkas ırkında % 0.4, zencilerde % 1.5, Asyalılarda % 3.5-7.3 ve Amerikan yerlilerinde % 16 olarak bulunmuştur (13).

2.4. GDM' da Tarama ve Tanı Kriterleri:

Tüm gebeler klinik özelliklerine göre GDM riskleri açısından değerlendirilmeli ve 24–28 haftalar arasında 50 gr glukozla tarama testi ile değerlendirilmelidir. Tarama testinde eşik değer 140 mg/dl alınırsa GDM'lu kadınların ortalama % 80'i saptanırken, eşik değer 130 mg/dl alınırsa GDM'lu olarak tanı alacak kadınların % 90'ı saptanmaktadır (14). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji topluluğu düşük riskli gebelere bu testin faydalı olmayacağını ve özellikle yüksek riskli gebelere uygulanmasını önermektedir. 25 yaş altında, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplara dahil olmayan, VKİ 25 ve altında olan, olumsuz doğum hikayesi olmayan, anormal glukoz tolerans öyküsü olmayan ve birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmayan gebeler düşük risk grubu olarak kabul edilmektedir. Avrupa Perinatal Tedavi grubu (EAPM), düşük risk kriterlerini çok az sayıda hastanın karşıladığını, tüm gebelerin glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedirler (15).

GDM'un son tanı yöntemi oral glukoz tolerans testi (OGTT) değerlerine bağlıdır. OGTT' nin hamile kadınlardaki performans ve yorumunda bir anlaşmaya varılamamıştır, fakat iki veya daha fazla patolojik glukoz değeri GDM tanısı için gereklidir. 1979 yılında ulusal diyabet veri grubu 3 saatlik 100 gr glukoz ile OGTT'yi gestasyonel diyabet tanısını koymak için önermiştir (16,17). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2006 yılı önerilerinde yüksek riski olan gebelerin ilk vizitte, diğer hamilelerin 24–26. gebelik haftalarında GDM yönünden taranmasını önermektedir. Tarama için aşağıdaki yöntemlerden birini önermektedir:

Tek Basamaklı Yaklaşım: Serum veya plazma glukozu tayini yapılmaksızın tanısal olarak 100 gr glukoz ile OGTT yapılmasıdır. Bu yaklaşım yüksek risk taşıyan toplumlarda maliyetin düşük tutulmasını sağlar (14).

İki Basamaklı Yaklaşım: Başlangıç taraması için serum veya plazma glukoz konsantrasyonunun ölçülmesi hedeflenir. Bu amaçla günün saati ve son yemekten sonra geçen süre göz önüne alınmaksızın 50 gr glukoz ile yükleme testinin yapılması, 1 saat sonra bakılan kan şekeri > 140 mg/dl üzerinde ise tanının konulması için 100 gr glukoz ile OGTT yapılması önerilmektedir. 100 gr glukoz ile OGTT'de tanı için: eşik kan şekeri değerleri 0. dk 95 mg/dl, 1. saat 180 mg/dl, 2. saat 155 mg/dl, 3. saat 140 mg/dl'dir. İki veya daha fazla venöz plazma glukoz değerinin, burada verilen değerlere eşit veya yüksek olması halinde, test gestasyonel diyabet için pozitif kabul edilir. OGTT, 3 gün kısıtlanmamış (150 gr

karbonhidrat/ gün) bir diyeti, kısıtlanmamış fizik aktiviteyi ve 8–14 saatlik gece açlığını takiben sabah yapılır (14).

2009 yılında yapılan HAPO çalışmasında gestasyonel diyabet tarama yöntemi olarak 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT önerilmiş ve GDM tanısı için eşik kan şekeri değerleri; 0. saat 92 mg/dl, 1. Saat 180 mg/dl, 2. Saat 153 mg/dl olarak belirlenmiştir. Bu kan şekeri düzeylerinden en az bir tane ve üzeri değerlerin GDM tanısı için yeterli olacağı önerilmiştir (18). Bunun üzerine ADA tarafından gestasyonel diyabet tanı kriterleri 2011 yılında yeniden güncellenmiş ve HAPO çalışmasının önerdiği kriterler kabul edilmiştir (19). Fakat biz çalışmamıza 2010 yılında başladığımız için, çalışmamızda GDM tanısı için ADA'nın önerdiği 100 gr'lık glukoz ile OGTT'ni kullandık. Tablo-1'de ADA ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 75 ve 100 gr'lık glukoz ile OGTT ile GDM tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	ADA (2006)	**ADA (2011)**	**WHO**
	100 gr glukoz ile OGTT	**75 gr glukoz ile OGTT**	**75 gr glukoz ile OGTT**
Açlık	95	92	126
1.saat (mg/dl)	180	180	
2.saat (mg/dl)	155	153	140
3.saat (mg/dl)	140		

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

2.5. GDM için risk faktörleri:

GDM; Ailede diyabet öyküsü, gebelik öncesinde obezite, gebelik sırasındaki yaşın 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (4 kg ve üstü) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (İspanyol, Zenci, Güneydoğu Asya, Amerikan yerlileri), annenin kendisinin de doğumda makrozomik olması, önceden perinatal kayıp yada malforme çocuk doğurma öyküsü, polikistik over sendromu, gebelikte hipertansiyon olması, ikiz gebelik öyküsü olması gibi risk faktörlerini taşıyan olgularda daha sık görülmektedir (20). GDM için risk faktörleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: GDM için risk faktörleri

Anneye Ait Faktörler:	**Aile Öyküsü:**
	Ailede diyabet öyküsü
25>yaş üzeri	Annenin annesinde GDM öyküsü
Obezite	Tip II DM oranı yüksek etnik grup
Gebelikte fazla kilo alınması	**Doğum öyküsü:**
Polikistik over sendromu	Konjenital malformasyon
Yüksek yağlı beslenme	Makrozomi
GDM öyküsü	**Gebelik ile ilgili faktörler:**
Bozulmuş glukoz tolerans öyküsü	Gebelikte hipertansiyon
	Çoğul gebelik
	Komplikasyonlu gebelik

2.6. Etiyopatogenez:

Gebelikte ortaya çıkan insülin direnci, annenin artmış yağ dokusu ve plasentada yapılan hormonların, insülini duyarsızlaştırıcı etkilerinin kombinasyonu sonucudur. Doğumdan sonra bu durumun hemen düzelmesi, plasental hormonlardan kaynaklandığını düşündürmektedir (21).

Maternal metabolizmanın hızlanması ve feto-plasental ihtiyaçların artmasından dolayı gebelikte günlük kalori ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilk aylarında östrojen ve progesteron hormonlarının artmasına bağlı olarak pankreasın β-hücrelerinde hiperplazi oluşmakta ve bu şekilde glukoza karşı insülin cevabı artmaktadır. Glukozun periferik dokular tarafından kullanımının artması sonucu ilk trimesterde hipoglisemiye eğilim artmıştır. Gebeliğin erken döneminde hiperinsülinizm lipolizi baskılarken lipogenezi uyarır (22). Bu nedenle gebeliğin ilk yarısı maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir fazdır. Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik faz gerçekleşir. Bu dönemde insan plasental laktojeninde (hPL) artış görülür. Plasenta kitlesiyle doğru orantılı olarak artan hPL, hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak kan şekerinin artmasına neden olur ve bu şekilde diyabetojenik etki gösterir. Gebelikte insülin reseptörlerinde sayısal bir azalma olmadığı, insülin direncinin muhtemelen

reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (22). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile karşılanmaktadır. Üçüncü trimesterde 24 saatlik ortalama kan insülin düzeyi gebelik öncesi değerinin iki katına ulaşarak gerek açlık gerekse tokluk kan şekerinin normal sınırlarda tutulmasına çalışılır. Fakat sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmakta, gebeliğin artan insülin direncini yenemeyen kadında ise GDM oluşmaktadır. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki kortizol, prolaktin ve leptin gibi hormonlar da insülin direncine katkıda bulunmaktadır (23, 24).

Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin ise plasentadan fetüse geçememektedir. Plasenta, besinlerin anneden fetüse aktarılmasında çok önemli rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek annedeki rnetabolik yakıtların düzenlenmesinde de rol almaktadır. Human koryonik somatotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen esas polipeptittir. Gebelik sırasında annede insülin salgısına yol açarak fetüse glukoz alınması işlemini ayarlar. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit geçişini sağlayarak, lipolizi uyarmaktadır (25).

Lokal üretilen östrojen, progesteron, kortizol, human koryonik somatotropin (hCS), human plasental laktojen (hPL), prolaktin (PRL) ve growth hormon (GH) insülin direncini arttırmaktadır (26,27). İnsülin tarafından uyarılan kas ve yağ dokusuna glukoz alınması işlemi, reseptör sonrası düzeyde insüline zıt etkili olan bu hormonlarca inhibe edilmektedir. GDM'da tirozin fosforilasyonu, insülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ekspresyonu ve glikoz transporter-4 (GLUT-4) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (28). Gebelerde insülin direnci, vücut kitle indeksi ve kalıtım tarafından belirlenmektedir (26,29). Özetlenecek olursa; Gebelikte endokrin pankreasın işlevsel durumu değişmiştir, pankreas Langerhans adacık hormonları glukagon / insülin oranı değişmiştir, plasental hormonlar insülinin etkisini önleyici yöndedir, çevre dokuların insüline duyarlığı azalmıştır, insülin karşıtı hormonların etkileriyle insülin salgısı azalmıştır ve hedef organların insülin reseptörlerinde azalma vardır.

.

İnsülin Rezistansını Artıran Hormonlar:

Birinci trimesterde;

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (30). Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından arttırılmaktadır. Progestoren ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir (31).

Koriyonik Gonadotropin (hCG): İlk üç ayda başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve miada kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncüllerinden progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmedir (32).

İkinci trimesterde;

-İnsan plasental laktojeni (hPL)

-Plasental büyüme hormonu

-Kortizol

İnsan Plasenta Laktojeni (hPL) :

Gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormon insan plasental laktojendir (hPL). Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. Lipolizi uyarıp dolaşımdaki serbest yağ asitlerini (SYA) yükseltir; böylece periferik insülin direncinde artış olur. Ayrıca pankreas hücrelerinde insülin üretimini uyarıp annede insülin salınımının 2–3 kat artmasına sebep olmaktadır (33).

İnsan Plasenta Büyüme Hormonu (hPGH) :

İnsan plasental büyüme hormonu (hPGH) da insülin rezistansına yol açan bir hormondur. Yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımda hipofiz büyüme hormonunun yerini neredeyse tamamen alır. Progesteron, hPL, ile birlikte gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde insülin rezistansını artırırlar, fetüse yeterli besin desteğinin sağlanmasına yol açarlar (33)

Diğer Hormonlar:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son üç aya doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasına duyarlılık artmıştır. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratan bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düsünülmektedir (34).

Prolaktin ve GH (Büyüme Hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemisi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hiperglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır. GH düzeylerinde gebelikle ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk üç aydan itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, gebelikte bu hormonun glikoz metabolizmasını etkilemediğini düşündürmektedir (35).

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (36).

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG'nin

etkileri baskın iken, sonraki dönemde hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır. Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve glikoz metabolizması ile insüline olan etkileri tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Gebelikte oluşan hormonal değişiklikler ve glukoz metabolizması ile insüline olan etkileri

Hormonlar	**Etkileri**
Östrojen	İnsülin konsantrasyonunda artış İnsülin reseptör bağlanmasında artış
Progesteron	Glukoz trasportunda azalma İnsülin reseptör bağlanmasında azalma
Kortizol	İnsülin direncinde artma İnsülin reseptör fosforilasyonunda azalma IRS-1'de azalma
Plasental Laktojenler	İnsülin duyarlılığında azalma İnsülin salgısında artma İnsülin sentezinde artma Glukoz oksidasyonunda artma β hücre sayısında artma β hücre kitlesinde artma
Leptin	İnsülin direncinde artma
Glukagon	İnsülin direncinde artma

2.7. İnsülin Direnci ve Hücresel Mekanizmalar:

İnsülin direnci hücresel olarak reseptör öncesi, reseptör ve reseptör sonrası olmak üzere üç düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör ve özellikle reseptör sonrası düzeydeki defektler daha önemli olup, reseptör öncesi düzeydeki defektler daha az rol oynar (37).

İnsülin direncinin hücresel sınıflaması

A. *Reseptör öncesi düzeyde insülin direnci:*

1. *Anormal beta hücre salgı ürünleri:* İnsülin geninde yapısal mutasyonlar sonucu, anormal defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülin molekülünde proteolitik parçalanma bölgesindeki yapısal anormalliğe bağlı

olarak, proinsülin-insülin dönüşümü tam olmaz. Tüm bu nedenlerle endojen insüline karşı doku yanıtı azalarak direnç oluşur.

2. *Dolaşan insülin antagonistleri:* Bunlar kortizol, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin gibi hormonal antagonistler, serbest yağ asitleri, anti-insülin antikorları ve insülin reseptör antikorları gibi hormonal olmayan insülin antagonistleridir.

3. *İskelet kası kan akımında ve kapiller endotel hücrelerde bozukluklar.*

B. *Reseptör düzeyinde insülin direnci:*

1. *Reseptör sayısının azalması:* Tip 2 diabetiklerde reseptör afinitesinde herhangi bir değişiklik olmaksızın insülin reseptör sayısında azalma söz konusudur.

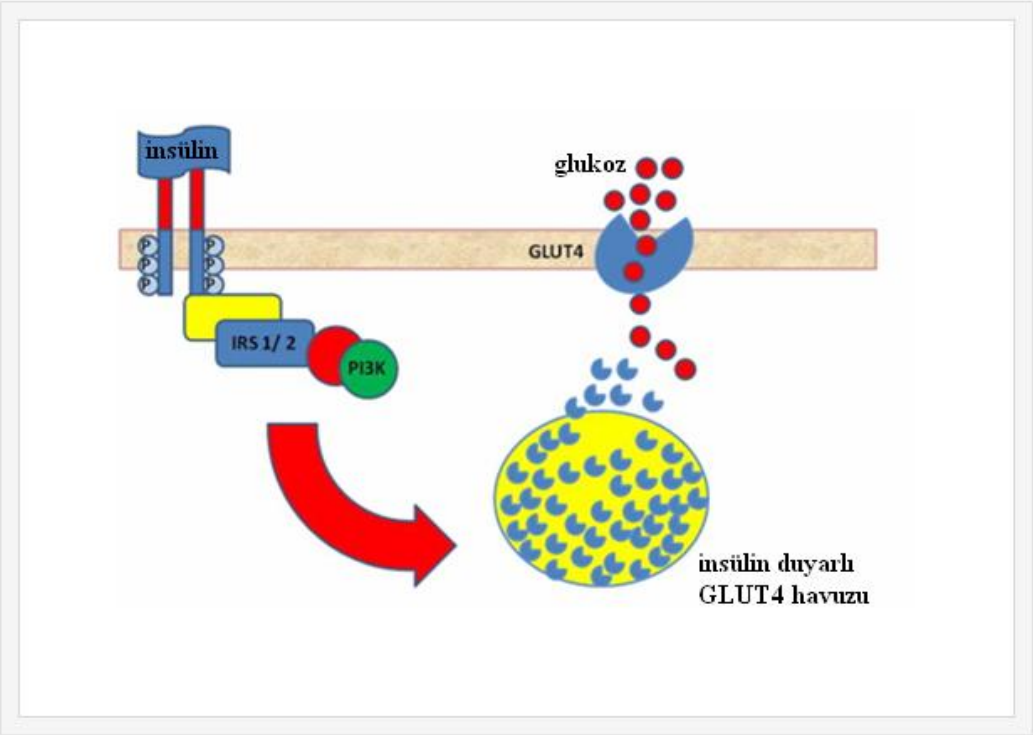
2. *Reseptör mutasyonları*

C. *Reseptör sonrası düzeyde insülin direnci:*

Son yıllarda insülin direncinin oluşmasında en önemli katkıyı reseptör sonrası düzeydeki defektlerin sağladığı ileri sürülmektedir. Bunlar arasında; insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması, insülin reseptör sinyal ileti sistemindeki anormallikler, glukoz transportunda ve fosforilasyonunda azalma, glikojen sentetaz aktivitesinde azalma ve glikoliz–glukoz oksidasyonunda defektler bulunmaktadır (38).

İnsülin reseptörü, tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve birbirlerine disülfid bağlarla bağlı 2α ve 2β altbirimden oluşur. İnsülinin bağlanma bölgesini oluşturan α altbirimler hücre dışında bulunurken; ß altbirim, hücre dışı, transmembran ve hücre içi olmak üzere üç bölgeden oluşur ve intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin bu reseptörlere bağlandıktan sonra fosforilasyon-defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir dizi olay başlar. İlk basamak, β altbirimin fosforilizasyonu ve ardından tirozin kinazın aktivasyonudur. Aktive tirozin kinaz IRS-1, IRS-2 gibi özel hücre içi proteinleri fosforile eder (39). IRS ailesi dokuda spesifik rollere sahip olan subtiplere ayrılır. IRS-1 primer olarak iskelet kasında çalışırken, IRS-2 primer olarak karaciğerde çalışır (40). IRS proteinleri intrasellüler bir enzim olan fosfoinositol-3-kinazla (PI3-K) temasa geçerler. PI3-K insülinin hedef dokulardaki metabolik etkilerinde merkezi rol oynar. PI3-K'ın aktivasyonu ile de glukoz taşınması ve glikojen sentaz aktivasyonu meydana gelir. İnsülin sinyalindeki bu basamaktan sonra kasta glukoz taşınması GLUT-4 ile olur (39). Şu ana kadar bilinen 13 tip GLUT vardır. İnsülin yokluğunda, GLUT-4'lerin %90'ı veziküller şeklinde hücrenin iç

taraflarında yer alır. İnsülinin etkisiyle beraber hücre yüzeyine hareketlenen veziküller hücre membranında yarık oluşturarak membrandaki GLUT-4 moleküllerinin sayısını arttırır ve dolayısı ile hücre içine glukoz girişi hızlanır. İnsülin stimülasyonunun ortadan kalkması ile GLUT-4, ‘‘clathrin’’ kaplı veziküller oluşturarak daha sonra tekrar kullanılmak üzere hücre içine geri döner. Klinik çalışmalar GLUT-4’ün insülin aracılı glukoz alımı ve kas glikojen sentezinde temel hız kontrol edici basamak olduğunu göstermiştir. Fare deneylerinde kastaki GLUT-4 geninde mutasyonlar, bozulmuş glukoz transportu, insülin direnci ve glukoz intoleransına neden olmaktadır (41). Şekil 1’de insülin-reseptör sinyal yolağı görülmektedir (42).



Şekil 1: İnsülin-reseptör sinyal yolağı

2.8. Gebelikte insülin direncinin tayin edilmesi

İnsülin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar, öglisemik hiperinsülinemik klemp metodu, oral glukoz tolerans testleri, intravenöz glukoz tolerans testleri, açlık kan glukoz düzeyi ve açlık insülin düzeyleridir. Bunlar arasındaki altın standart yöntem oglisemik-hiperinsülinemik klemp metodududur. Bu yöntemde 10 saatlik açlık sonrasında teste başlanır. Testin ilk 10 dk’sı 127,6 mU/m2’den başlayıp 1 dk’lık azalan periyotlar halinde 40 mU/ml dozunda sabit kalacak şekilde insülin infüzyonu başlanır. Testin 4. dk’sında glukoz infüzyonu 2 mg/kg/dk hızında başlatılır. 10. dk’dan sonra test

bitimine kadar insülin infüzyon hızı sabit kalır. Ancak 5-10 dk'lık aralıklarla glukoz ölçümü yapılarak normoglisemi sağlanacak şekilde glukoz infüzyon miktarı artırılır. Test süresi 120-180 dk'dır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4,7-8,8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin rezistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden, rutinde değil, araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir (43). Bunun için insülin duyarlılığını hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir yöntemler için araştırmalar devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırıcılar klamp metodu ile karşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç metod tariflemişlerdir. Matsuda ve De Fronzo OGTT sırasında glikoz ve insülin düzeylerine göre bir insülin indeksi hesaplamasını ortaya sürmüşlerdir (ISOGTT) (44). Katz ve arkadaşları da, açlık insülini ve açlık glikoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir insülin duyarlılık indeksi tanımladılar (ISQUICKI) (45). Matthews ve arkadaşları ise Değerlendirmede Denge Modeli (Homeostasis model of assesment [HOMA]) olarak adlandırılan ve açlık insülin ve açlık glikoz düzeyi ile bir formül geliştirdiler (ISHOMA) (46). Klemp yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, bu üç yöntemin birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Tablo 4'de insülin duyarlılığını değerlendirme modellerinin hesaplama formülleri görülmektedir.

Tablo 4: İnsülin duyarlılığını değerlendirme modeller

IS_{HOMA}	Açlık plazma insülini (mIU/L) X Açlık plazma glukozu (mmol/L) / 22,5
$IS_{QUİCKİ}$	1/ log[Açlık plazma insülini (mIU/L) + log[açlık plazma glukozu (mmol/L)
IS_{OGTT}	$10.000 / \sqrt{\text{Açlık plazma insülini (mIU/L)x Açlık plazma glukozu (mmol/L)xOrtalama glukoz xOrtalama insülin}}$

2.9. Gestasyonel Diyabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar

Makrozomi: GDM ile ilişkili en sık problemlerden biridir (47). Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır (48). LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır. Fetal makrozomi GDM'lu gebelerde %20 – 30 arasında görülmektedir (49).

Sezaryenle Doğum: Makrozomi artışı ile birlikte sezaryenle doğum oranı ve doğum travması (brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı) oranı artar. Naylor ve ark.'ları normal ve GDM'lu kadınlardaki sezaryen oranının sırasıyla %20 ve %30 olduğunu bildirmiştir (50).

Omuz Distosisi ve Doğum Travması: Omuz distosisi ve dogum travması makrozomiye bağlı olarak artar. Brakial pleksus yaralanması GDM'lu anne bebeklerinin % 6'sında oluşabilir ve vakaların %5- 22'sinde hasar kalıcı olabilir (51).

Neonatal Metabolik Komplikasyonlar: GDM, artmış neonatal hipoglisemi, hiperbiluribinemi, hipokalsemi, polisitemi ile ilişkilidir (51). Hipoglisemi GDM'lu anne bebeklerinin % 24'ünde görülür ve neonatal hipoglisemi annede GDM olmasından ziyade fetal makrozomi ile ilişkilidir (52).

Perinatal Mortalite: GDM'un en önemli komplikasyonudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda GDM'da perinatal mortalitenin artmadığı ortaya konsa da bu konuda daha geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (52).

Hipertansiyon ve Preeklempsi: Hipertansif bozukluklar ve GDM arasındaki ilişki tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada GDM'lu kadınlarda hipertansif bozuklukların oranı % 20 bulunurken kontrol grubunda bu oran % 11 olarak bulunmuştur (50). Naylor ve ark.'ları tedavi edilmeyen GDM'lu annelerde preeklampsi insidansını % 9 olarak bulmuşlardır. Bu oranın GDM, tip 1 veya tip 2 DM tedavisi alan grupla benzer olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle GDM tedavisi hipertansif bozuklukların insidansını anlamlı ölçüde azaltmamakta, anne yaşı ile kilosu bu bozuklukların gelişmesinde daha önemli rol oynamaktadır (50,53).

GDM ile İlgili Diğer Komplikasyonlar: Nadir olmakla birlikte intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve 3-4. derece perineal yırtık oranı GDM'lu kadınlarda artabilmektedir. GDM'da anne ve bebek açısından oluşabilecek komplikasyonlar (perinatal mortalite, makrozomi, hipertansif bozukluklar, sezaryen) yüksek kan şekeri düzeyine sahip grupta (75g OGTT'de 2. saat plazma glukoz >200mg/dL) daha sık görülmektedir (54). Plazma glukoz düzeyi nispeten düsük olan grupta (75g OGTT'de 2. saat plazma glukozu 145-200mg/dL) Nasrat ve ark.'ları GDM olan ve olmayan gruplar arasında özellikle makrozomi, neonatal hipoglisemi ve polistemi gibi olumsuz neonatal sonuçlar açısından açısından fark bulmamışlardır (55).

GDM'un Anne ve Bebek Üzerindeki Geç Etkileri: GDM tanısı alan gebelerin %17-63 kadarında 5-16 yıl içerisinde tip 2 DM gelişebilir (56-57). Özellikle obez olanlarda ve gebelikte insülin tedavisine ihtiyaç duyanlarda bu risk daha fazladır. Ancak GDM tedavisinin tip 2 DM gelişme riskini azalttığına dair kanıt yoktur. Ayrıca bir gebeliğinde GDM olan gebenin diğer gebeliklerinde de gestasyonel diyabet gelişme riski artmaktadır (58). Parite sayısı, VKİ 30 kg/m2, GDM tanısının 24 haftadan önce konulması ve gebelikte insülin kullanımı bir sonraki gebelikte GDM'nin tekrarlama riskini artırmaktadır. Ayrıca gebelikte 7 kg'dan fazla kilo almak ve iki gebelik arasının 24 aydan kısa olması GDM'un tekrarlaması ile ilişkilidir (59). GDM'lu annelerin çocuklarında da ilerleyen yıllarda tip 2 DM ve obezite gelisme riski artabilir ve bazen bu çocuklarda nöropsikolojik problemler de ortaya çıkabilir (60).

2.10. GDM Takip ve Tedavisi

2.10.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitusta tedavinin üç temel bileşeni vardır. Bunlar diyet, egzersiz ve bunlarla kan şekeri düzenlenemeyen hastalarda insülin tedavisidir. Tedavide ilk basamak tıbbi beslenme tedavisidir. Burada hedef günlük kalori alımının %50-55'ının karbonhidratlardan, %20'sinin proteinlerden, %30'unun yağlardan oluşmasını sağlamaktır. Kalori alımının gereğinden fazla kısıtlanması annede ketonemiye neden olabilir ve bu durum bebekte psikomotor geriliğe ve IQ düşüklüğüne yol açabilir (61).

İlk trimesterde GDM'lu anne adayının enerji ihtiyacında artış olmamakta ancak, ikinci ve üçüncü trimestirde ise annenin gebelik öncesi döneme göre 300-400 kkal/gün ilave kalori alması gerekmektedir. Obez anne adayları için % 30-33 kalori kısıtlaması uygulaması, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiyi azaltır ve ketonüriyi önler (27). Enerji sınırlaması yapılacaksa 1700-1800 kkal/gün'ün altına inilmemesi gerekir. Bu düzeyin altında enerji tüketiminin ketozise neden olacağı bildirilmiştir (62). GDM'li gebelerin enerji gereksinimleri ağırlık kazanım hedeflerine, iştah durumuna, keton test sonuçlarına, gebelik öncesi ağırlıklarına, fiziksel aktivite düzeylerine ve besin tüketim kayıtlarına göre bireysel olarak değişmektedir (63). Ağırlık kazanım hedefleri gebelik VKİ'ne göre belirlenmelidir (64). GDM'lu hastalar için gebelikte önerilen ağırlık kazanımları ve günlük enerji gereksinimleri tablo 5 (65) ve tablo 6 (66)'da verilmiştir.

Tablo 5: GDM'li hastalar için önerilen ağırlık kazanımı
VKİ: Vücut kitle indeksi

Gebelik Sırasındaki Ağırlık Sınıflaması	Önerilen Ağırlık Kazanımları (kg)
Zayıf (<18,5 kg/m2)	12,5-18,0
Normal (18,5-24,9 kg/m2)	11,5-15,0
Fazla kilolu (25-29,9 kg/m2)	7,0-11,5
Obez (>30 kg/m2)	5,0-9,0

Tablo 6: GDM'li hastalar için günlük enerji gereksinimleri

Şu Andaki Ağırlık	Günlük Enerji Gereksinimi
Obez (VKİ>30 kg/m2)	18 kcal/kg
Fazla kilolu (25-29,9 kg/m2)	24 kcal/kg
Normal (18,5-24,9 kg/m2)	30 kcal/kg
Zayıf (<18,5 kg/m2)	40 kcal/kg

Karbonhidratların toplam kalorinin % 35-40'ına kadar kısıtlanması ile verilen kalori, annenin glikoz seviyelerini düşürdüğü gibi anne ve bebeğe ait belirtileri de düzeltir. Diyette yağ alımının kısıtlanması, rafine karbonhidratların yerine kompleks karbonhidratların tüketilmesi önerilmektedir. Karbonhidratların diyetteki oranını % 35-40'lara düşürmek için günlük diyet, 3 ana ve 4 ara öğüne bölerek tüketilir. GDM'de diyet uygularken amaç, bebeğin büyümesi için gereken kaloriyi sağlarken glukoz seviyesini normal aralıkta tutmaktır. Diyete başladıktan sonra ilk 1-2 hafta, haftada bir sabah ilk idrarda asetona bakılması uygundur. Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) bazı tatlandırıcıların hamile kadınlarda kullanımının sakıncalı olmadığını belirtmesine rağmen tatlandırıcıların gebelikte kullanımına onay verilmemektedir (29,67).

Fetusun gelişimi yönünden ultrasonografi (USG) ile karın çevresi ölçümü makrozomiyi değerlendirmek için önemlidir. 3. trimester başlangıcında yapılan USG, makrozomi riskini göstermede ve bu dönemde tedaviyi yönlendirmede faydalı olmaktadır (27).

2.10.2. İnsülin Tedavisi

Tıbbi beslenme tedavisine ilave olarak, gerek görülürse, insülin yerine koyma tedavisi eklenmesi ile fetal morbidite azaltılmaktadır. İnsülin tedavisine geçiş, annenin glisemi düzeylerine göre ve/veya bebeğin gelişme özelliklerine göre yapılır. Açlık kan şekeri 95 mg/dl, 1.saat tokluk kan şekeri 140 mg/dl, 2.saat tokluk kan şekeri 120 mg/dl'nin altında tutulmaya çalışılır (68). İnsülin tedavisi uygulanan kadınlarda tokluk glukoz seviyesi hasta takibinde açlık glukoz ölçümünden daha önemlidir. Anne adayları kendi kendilerine glukoz ölçümü yapabilmeli ve kendileri glukoz düzeylerini dengede tutabilmelidirler (69). GDM'de insan insülini (human insülin) kullanılması ADA tarafından tavsiye edilmektedir. 42 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 14-32 hafta gebeliği olan GDM'lularda insülin lispro kan şekerini düşürmede regüler insülin kadar etkin bulunmuştur (27). Gestasyonun 14. haftasından sonra başlandığı takdirde insülin lispro'nun gebelikte kullanımı emniyetli olabilir. FDA ve ADA insülin lispro'yu B kategorisinde ilaç olarak kabul etmiştir; fakat ADA kesin güvenli olduğu ispatlanıncaya kadar insan insülini kullanılmasını önermektedir (27,70) İnsülin aspart da FDA tarafından B kategorisinde kabul edilmektedir (27). Yapılan bir çalışmada insülin aspart human insülin ile karşılaştırıldığında subkutan absorpsiyonunun daha hızlı olduğu gözlenmiştir. Öğünden hemen önce uygulanabilmesi, hastalar için daha kolay ve emniyetli olması nedeni ile GDM'da kullanımı önerilmektedir (71).

İnsülin aspart ve diğer insülin analogları ile ilgili çalışmalar hala devam etmektedir. İnsülinin kendisi değil, antikorları plasentadan geçmektedir. İnsülin, plasental insülinazlar tarafından yıkılır. GDM'lu bireyde, gebelik boyunca insülin ihtiyacı değişmektedir. Gebeliğin 30.haftasından sonra obezlerde 0.9 U/kg, nonobezlerde 0.8 U/kg insülin ihtiyacı olmaktadır. Bazal insülin ihtiyacı NPH/ lente/ultralente ile yatmadan önce saat 22:00'de veya sabah kahvaltı öncesi uygulanabilir. Öğünlerden sonra oluşan glukoz piklerinde ise hızlı etkili insülinler (öğünden 0-15 dk. önce) veya regüler insülin (30- 45 dk. önce) yapılır. Bu tip uygulama çoklu enjeksiyon yöntemidir. Buna karşılık günde 1 veya 2 kez insülin yapılan konvansiyonel uygulamalarda yapılmaktadır (70). Toplam insülin dozunun 2/3'si sabah (2:1 orta ve hızlı etkili bölünmüş oranda), 1/3'ü ise akşam yemeği ile veya yatmadan önce (1:1 hızlı etkili ve orta etkili) yapılır. Hızlı etkili insülin dozunu akşam yemeğinden önce yapıp, orta etkili insülini yatmadan önce

yapmak da mümkündür. 3-7 gün sonra hala istenen glisemik seviyeye ulaşılamadıysa total insülin dozunda %10-20 artış yapılmalıdır. GDM'da gereken insülin dozu başlangıçta hesaplanan dozun % 40 fazlası olmaktadır. Kural olarak hastanın her insülin uygulamasından önce kendi kan şekerini glukoz ölçüm çubuğu ile ölçebilmesi gerekmektedir (70).

İnsülin glargin'in GDM'de kullanımı C kategorisindedir (27). GDM tedavisinde oral antidiabetik ilaç (OAD) kullanımı önerilmemektedir. Yapılan bir çalışmada insülin ve gliburid GDM tedavisinde denenmiş ve her iki ajanla da benzer sonuçlar elde edilmesine rağmen Gliburid'in GDM tedavisinde kullanımına FDA onay vermemiştir (27,72,73).

2.10.3. Yaşam Tarzıyla İlgili İyileştirmeler

Egzersiz, GDM tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Egzersiz, insülin duyarlı dokulara olan kan akımını artırır, kas dokusundaki GLUT 4 glukoz taşıyıcısını artırır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini azaltır (74). Haftada en az 3 kez 20 dakika süre ile karın bölgesi korunarak yapılan düzenli egzersiz maternal hipergliseminin düzeltilmesinde diyete yardımcıdır. Ancak hangi egzersiz tipinin kullanılması gerektiği açık değildir.(75)

Emzirme, tüm annelere olduğu gibi GDM'li annelere de önerilmektedir (3). Emzirme sırasında annede hipoglisemi gelişebileceğinden kalori ihtiyacı 200 kcal/gün arttırılmalıdır (73,76]

2.11. Uzun Dönem Takip

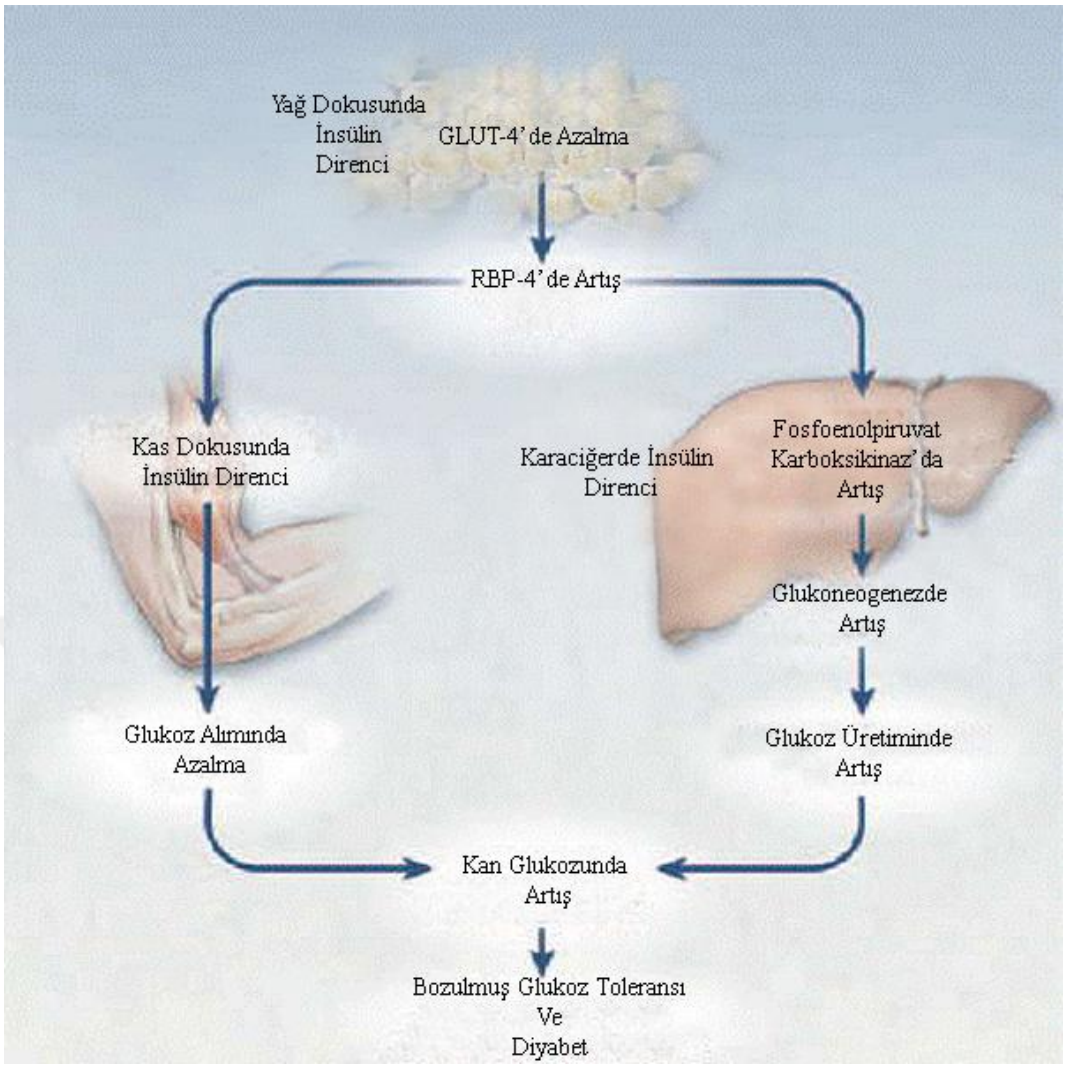
GDM'lu hastalarda doğum sonrası uzun dönemde Tip 2 DM gelişme riski yüksektir (72). Annenin glisemik durumunun değerlendirilmesi için doğum sonrası en az 6 hafta sonra tekrar kontrol edilmesi gerekir. Doğum sonrası glikoz seviyeleri normal ise, 3 yılda bir glisemi kontrolü yapılmalı; ancak bozulmuş açlık glikozu veya bozulmuş glikoz toleransı durumu varsa yılda bir kez diyabet taraması yapılması uygundur. Bu hastalar DM için yüksek riskli olduklarından tıbbi beslenme tedavisine sıkı bir şekilde uymalı ve düzenli olarak egzersiz yapmalıdırlar (72,77).

Daha önce GDM öyküsü olan tüm hastalar insülin direncini azaltmak amacıyla yaşam tarzı değişikliği yapmak üzere eğitilmeli; tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı ile ideal kilolarına erişmeleri sağlanmalıdır (72,77).

3.0. RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4 (RBP-4)

3.1. RBP-4 ve İnsülin Direnci: Patofizyoloji

RBP-4 21-kDa'luk küçük bir proteindir ve transtretinle birlikte 80-kDa'luk protein kompleksi oluşturur (78). Karaciğer ve yağ hücrelerinden sentezlenir ve sistemik insülin direncinde rol oynar. RBP-4 retinol taşır ve dolaşımda daha büyük transtretin (TTR) homotetrameri ile bağlı olarak RBP-4'ün renal klirensini azaltan bir protein kompleksi şeklinde bulunur. RBP-4, RBP-4 geninde kromozom 10q23-q24 te haritalanmıştır ve değişik populasyonlarda tip 2 DM artış riskiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (79,80). Daha önceleri sadece retinol taşıyıcısı olduğu düşünülen RBP-4'ün, son yıllarda yapılan insan ve hayvan çalışmalarında sistemik insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkileyen, dolaşımdaki major adipokinlerden biri olduğu öne sürülmüştür. GLUT-4'ün yağ hücrelerinde ekspresyonunun azalması sistemik insülin direnciyle ilişkilidir. Fare deneylerinde RBP-4'ün, yağ hücrelerinde GLUT-4'ü düşürerek insülin direncinde rol oynadığı saptanmıştır. Kan dolaşımında RBP-4 miktarının artması glukoz intoleransına neden olmakta, RBP-4 geni yokluğunda ise insülin duyarlılığı artmaktadır. Ek olarak Fenretinide (RBP-4'ün idrara ekskresyonunu kolaylaştıran sentetik retinoid) yüksek yağ diyetinin neden olduğu insülin direncini azaltmaktadır. RBP-4'ün kasta ve karaciğerde insülin duyarlılığını düzenlediği bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür; iskelet kasında RBP-4 insülin reseptör substrat-1 fosforilasyonu ve fosfotidilinositol 3-kinaz aktivasyonunun her ikisini de inhibe ederek insülin duyarlılığını azaltır, aynı zamanda fosfoenolpirüvat karboksikinaz (PEPCK) ekspresyonunu arttırarak hepatik glukoz üretimini arttırır (78). Şekil 2'de RBP-4'ün karaciğr, kas ve yağ dokusu üzerindeki etkileri gösterilmiştir (81).



Şekil 2: RBP-4 ün insülin rezistansı ve glukoz intoleransı patogenezindeki rolü

RBP-4 geninin genetik delesyonu veya obez farelerde RBP-4 konsantrasyonunun normal sınırlara inmesi insülin duyarlılığını düzeltir. RBP-4 konsantrasyonları obez insanlarda artmıştır ve yüksek konsantrasyonları düşük insülin duyarlılığı ile ilişkilidir. Serum RBP-4 konsantrasyonundaki artışın obez insanlarda insülin direnci olan tip 2 DM ile birlikte görüldüğü tesbit edilmiştir. Dolaşımdaki konsantrasyonundaki azalma ise insülin etkinliğindeki düzelmeyle ilişkilidir. Ayrıca RBP-4 konsantrasyonundaki artış, insülin direnci olan zayıf bireylerde de görülmüştür (78,82).

Yağ dokusunda RBP-4'ün ekspresyonunun indüklenmesi glukoz transporter (GLUT-4) ekspresyonunun azalmasıyla aynı anda olmaktadır. Artmış serum RBP-4 seviyelerinin insülin direnci, tip 2 DM, obezite, glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom parametreleri ile ilişkili

olduğu gösterilmiştir (78,83). İnsan plazma RBP-4 konsantrasyonunun tip 2 DM'li insanlarda kardiyovasküler hastalıkta ve nefropatide bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir (84).

RBP-4'ün DM etiyolojisinde ve patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceğini öne süren çalışmaların yanı sıra, bu molekülün insanlarda, hayvan çalışmalarında gösterildiği kadar etkin bir rol oynamadığını ileri süren yazarlar da mevcuttur (85). Pek çok çalışmada bu molekülün lipid metabolizması ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu (86), ancak insülin rezistansı düzeyi ile RBP-4 düzeyleri arasında birebir doğrusal bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (5).

3.2. RBP-4 ve Transtiretin

Transtiretin (prealbumin, TTR); tiroksin ve retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturan ve böylece RBP-4'ün renal atılımını engelleyen, pankreatik insülin sekresyonunu pozitif yönde etkileyen bir moleküldür (6). RBP-4 deki artışın pankreatik transtiretin reseptörlerini bloke ederek insülin sekresyonunu bozduğunu öne süren çalışmaların (7) yanı sıra bu hipotezin aksi yönde bulgular ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (87).

3.3. RBP-4 ve Renal Fonksiyon

RBP-4; öncelikle karaciğerde ve adipoz dokuda sentezlenen, ve renal yolla atılan bir molekül olduğundan karaciğer yetmezliğinde düzeyi azalırken, renal yetmezlikte serum düzeyleri artmaktadır. (88). Diyabetik nefropatisi olan ve olmayan diyabetik hastalarda yapılan çalışmada renal fonksiyonları etkilenmiş hastalarda insülin rezistansı ile ilişkisiz biçimde serum RBP-4 düzeylerinin arttığı saptanmıştır (89). Diyalize girmekte olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yapılan bir başka çalışmada da RBP-4 düzeylerinin kontrol grubundan 4 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (90). Sonuç olarak RBP-4 düzeylerinin renal fonksiyonlarından etkilendiği gösterilmiştir ve bu parametrenin çalışmalarda dikkate alınması gerekmektedir.

4. GEREÇ YÖNTEM:

4.1. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmadaki Risk ve Kontrol grupları, haziran 2010 ve mayıs 2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe Polikliniğinde, endokrinoloji ve diyabet polikliniğinde takip edilen gebe hastalardan oluşmuştur. Hastalar çalışmaya alınmadan önce kullandığı ilaçlar, geçirdiği hastalıklar ve sigara alkol ve madde bağımlılığı yönünden sorgulanmışlardır. Buna göre sigara, alkol veya bağımlılık oluşturucu madde, demir preparatı ve folik asit vitamini haricinde ilaç kullanan hastalar, kronik hastalığı bulunan hastalar, çoğul gebeliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu kriterleri karşılayan gebelik haftası 24 ile 28 haftalar arası olan ve yaşları 20 ile 40 yaş arası olan gebe hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan bütün gebe hastalara sözel olarak çalışma hakkında bilgi verilmesini takiben yazılı onamları alınmıştır (Ek-1: Hasta Onam Formu). Çalışmaya alınan bütün hastaların kaçıncı gebelikleri olduğu ve önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet öyküsü, ailelerinde diyabet öyküsü olup olmadığı sorgulanmıştır. Çalışmaya alınan bütün hastaların boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indexleri hesaplanmış, tansiyon ölçümleri yapılmıştır. Tansiyon ölçümleri 140/90 mmhg üzerinde olan hastalar ve rutin tetkiklerinde karaciğer enzimleri yüksek olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

4.2.Çalışma Gruplarına 100 gr'lık Glukoz ile OGTT Yapılması: . Yazılı onamları alınan hastalara Kocaeli Üniversitesi Endokrinoloji bölümü diyabet polikliniğinde OGTT için sağlanması gereken şartlar ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Randevu günü hastaların açlık plazma glukozları venöz kandan ölçüldükten sonra 100 gr glukoz solusyonu 300 ml suda eritildi ve 5 dk içinde içirildi. Hastalar test süresince oturur durumda bulunduruldu. 0.1.2.ve 3. saat plazma glukoz ve eş zamanlı insülin düzeyleri için kan örneği alındı. Test sonucunda Amerikan Diyabet Derneği kriterlerine göre açlık kan şekeri 95 mg/dl, 1. saat kan şekeri değeri 180 mg/dl, 2. saat kan şekeri değeri 155 mg/dl, 3. saat kan şekeri değeri 140 mg/dl ve üzeri değerler pozitif değer olarak kabul edildi. Buna göre iki pozitif değer olduğunda gestasyonel diyabet, bir pozitif değer olduğunda bozulmuş glukoz tolerans, bütün değerler normal olduğunda kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. OGTT sonrası gestasyonel diyabetes mellitus tanısı alan tüm hastalara beslenme ve diyet uzmanı tarafından diyabetik belenme diyeti verildi.

Gestasyonel diyabetli olguların takiplerinde AKŞ ve diyetle 1. saat tokluk kan şekeri hedefte olmayan hastalara insülin tedavisi verilmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz tolerans ve normal kontrol grubu hastaları diyabet polikliniğinde 4 hafta ara ile doğuma kadar takip edilmişlerdir. Bu hastalar doğum sonrası 8 ve 10. haftalar arasında tekrar poliklinik kontrolüne çağrılarak gestasyonel diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz tolarans'lı hastalara 75 gr'lık glukoz ile OGTT yapılmıştır. Normal kontrol grubuna OGTT yapılmamıştır.

Hastaların biyokimyasal parametreleri (trigliserit, total kolesterol, HDL-k, LDL-k, VLDL-k, HbA1C, üre, kreatinin, AST, ALT, CRP, high sensitif CRP, …..) test günü açlık plazma glukoz ölçümü için alınan kan örneğinde tayin edildi.

4.3. Serum Örneklerinin Toplanması ve Saklanması

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerden gebeliğin 24-28. haftaları arasında ve doğum sonrasında 8-10. haftalar arasında, aç karna ön koldan yaklaşık 3 ml'lik periferik kan örneği, herhangi bir antikoagülan veya diğer katkı maddelerini içermeyen separatör tüplere alınıp pıhtılaşmanın sağlanması için oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 4000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında ayrıştırılmış olan serum örneklerinden yaklaşık 1,5 ml'lik örnekler eppendorf tüpüne aktarılmış ve tüpler çalışma gününe kadar -80 C'de saklanmıştır.

4.4. Serum Örneklerinde Retinol Bağlayıcı Protein-4 Düzeyinin Tespiti

Araştırmanın laboratuar incelemeleri, Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Labotauarı bünyesinde çalışan biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Serum örneklerindeki RBP-4 düzeyleri Human RBP-4 Competetive ELISA Kit (Invitrogen, California, USA) kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile yapılmıştır

4.5. İstatistiksel Değerlendirme:

Hastalara ait verilerin analizi SPSS version 13.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov testi) incelendi. Dağılımı normal olan sayısal veriler 3 grup arasında One-Way ANOVA testi (anlamlı olan veriler için gruplar arasında post-hoc analizi için scheffe testi kullanıldı) ile karşılaştırıldı. Gruplarda kategorik değerlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Gebelik sırasında ölçülen RBP4 ve TTR değerleri ile diğer sayısal değerler arasındaki

ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. Doğum sonrası demografik özellikleri, OGTT ve diğer laboratuar verileri elde edilen 45 hastadaki gebelik sırasındaki ve doğum sonrasındaki RBP4 ve TTR değerlerindeki değişim Paired sample t test ile değerlendirildi. Gebelik sırasında elde edilen OGTT sonuçları (normal, BGT, DM tanı sıklığı) ile doğum sonrası elde elden OGTT sonuçları Wilcoxon analizi ile karşılaştırıldı. Doğum sonrası dönemde OGTT ile elde edilen kan şekeri değerlerine göre Normal kan şekeri ve BGT olarak gruplandırılan hastalar arasında gebelik sırasındaki VKİ, HbA1c, RBP4, TTR ve HOMA test sonuçlarının karşılaştırılmasında, dağılımının normal olmaması nedeniyle, Mann-whitney U Testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 29 ± 4 olan 101 gebe kadın alındı. Gebe kadınlar içerisinde 35'i sağlıklı gebe, 20'si bozulmuş glukoz toleransı ve 46'sı gestasyonel diyabet tanısı almıştı. Çalışmaya alınan ve 3 gruba ayrılarak değerlendirilen gebelerin demografik ve laboratuar verileri tablo 7'de gösterilmiştir. Üç gruptaki hastalar karşılaştırıldığında gebelik öncesi kilo fazlalığı ve obezite sıklığı benzerdi (p=0.41).

Tablo 7: Çalışmaya alınan gebelerin demografik laboratuvar verileri.

	Kontrol (n=35)	Bozulmuş glukoz toleransı (n=20)	Gestasyonel diabet (n=46)	***p***
Yaş (yıl)	29 ± 4	29 ± 4	31 ± 5	0.051
GÖ VKİ (kg/m^2)	24 ± 3	26 ± 6	26 ± 5	0.221
VKİ (kg/m^2)	27 ± 3	28 ± 6	28 ± 5	0.303
Üre (mg/dL)	15 ± 4	13 ± 3	13 ± 3	0.136
Kreatinin (mg/dL)	0.52 ± 0.05	0.50 ± 0.05	0.52 ± 0.04	0.436
Kretin klerensi (ml/dk)	177 ± 25	191 ± 40	182 ± 30	0.294
ALT (U/L)	16 ± 8	12 ± 3	14 ± 10	0.235
AST (U/L)	22 ± 10	20 ± 7	23 ± 11	0.579
Total protein (g/dL)	**6.4 ± 0.4**	**6.4 ± 0.4**	**6.7 ± 0.5**	**0.033***
Albumin (g/dL)	3.5 ± 0.2	3.5 ± 0.3	3.5 ± 0.2	0.745
Trigliserit (mg/dl)	**175 ± 45**	**183 ± 70**	**219 ± 81**	**0.013****
Total Kolesterol(mg/dl)	239 ± 47	226 ± 54	236 ± 45	0.603
HDL (mg/dl)	68 ± 13	67 ± 16	64 ± 15	0.132
LDL (mg/dl)	137 ± 39	122 ± 54	131 ± 39	0.477
VLDL (mg/dl)	35 ± 9	37 ± 14	42 ± 13	0.056
CRP (mg/dl)	0.63 ± 0.42	0.77 ± 0.72	0.77 ± 0.48	0.443
HsCRP (mg/dl)	0.56 ± 0.38	0.71 ± 0.66	0.70 ± 0.37	0.331
Beyaz küre sayısı x (10^3/ul)	8752 ± 2040	9494 ± 2914	9585 ± 2582	0.301
Hemoglobin düzeyi (g/dl)	11.9 ± 1.0	11.7 ± 0.9	11.6 ± 1.4	0.635
Trombosit sayısı x (10^3/ul)	243457 ± 54650	254200 ± 68860	231716 ± 88149	0.505

One-Way ANOVA testi

* Diabetik grupta kontrol grubuna göre daha yüksek iken, istatistiksel olarak anlamlı değildi (posthoc scheffe, p=0.08)

** Diabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (posthoc scheffe , p=0.019)

Çalışmaya alınan gebeler içerisinde bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel diabeti olan hastalardan 2'şer hastada anti-GAD pozitifliği bulundu. Çalışmaya alınan gebelerin HbA1c, 100 gr glukoz ile yapılan OGTT'de elde edilen glukoz ve

insülin düzeyleri ve HOMA testi sonuçları karşılaştırıldığında; gestasyonel diyabetlilerde OGTT sonuçlarının anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Diğer taraftan HOMA ve QUİCKİ indeksi açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arasında HbA1c, OGTT, HOMA ve Quicki indeksi test sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol (n=35)	Bozulmuş glukoz toleransı (n=20)	Gestasyonel diabet (n=46)	***p***
HbA1c (%)	**4.6 ± 0.3**	**4.6 ± 0.4**	**4.8 ± 0.5**	**0.049***
Açlık glukoz (g/dL)	**88 ± 6**	**95 ± 12**	**99 ± 14**	**<0.001****
Glukoz 60. Dk	**139 ± 25**	**154 ± 26**	**186 ± 36**	**<0.001****
Glukoz 120. Dk	**124 ± 18**	**132 ± 16**	**171 ± 34**	**<0.001****
Glukoz 180. Dk	**105 ± 17**	**117 ± 26**	**136 ± 34**	**<0.001****
Açlık İnsülin (uU/ml)	7.4 ± 4.5	8.2 ± 6.2	7.8 ± 7.6	0.91
İnsülin 60. Dk	63 ± 38	94 ± 79	70 ± 49	0.125
İnsülin 120. Dk	**57 ± 41**	**91 ± 58**	**91 ± 70**	**0.024*****
İnsülin 180. Dk	**46 ± 45**	**57 ± 42**	**76 ± 65**	**0.034*****
HOMA	1.62 ± 1.02	1.94 ± 1.46	2.01 ± 2.18	0.588
QUİCKİ	2.32±1.06	1.71±1.05	3.11±11.78	0.79

One-Way ANOVA testi

*Gestasyonel diabetlilerle kontrol grubu arasında fark var, ancak anlamlı değil (posthoc scheffe, p=0.062).

**Gestasyonel diabetlilerle kontrol grubu arasındaki fark anlamlı idi (posthoc scheffe, p<0.001).

*** Gestasyonel diabetlilerle kontrol grubu arasındaki fark anlamlı idi (posthoc scheffe, p=0.038)

Çalışmaya alınan gruplar arasında obezite sıklığı, ailede diabet öyküsü varlığı, önceki gebeliğinde gestasyonel diabet varlığı açısından fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Gruplar arasında obezite, ailede diabet varlığı ve önceki gebeliklerinde gestasyonel diyabet öyküsü varlığının karşılaştırılması

	Kontrol (n=35)	Bozulmuş glukoz toleransı (n=20)	Gestasyonel diabet (n=46)	***p***
Obez hasta sayısı	5 / 35 (%14.3)	4 / 20 (%20)	16 / 46 (%34.8)	0.091
Ailede diabet öyküsü varlığı	14 / 35 (%40)	9 / 20 (%45)	23 / 46 (%50)	0.66
Önceki gebeliğinde gestasyonel diabet öyküsü	3 / 35 (%8.6)	1 / 20 (%5)	2 / 46 (%4.3)	0.714

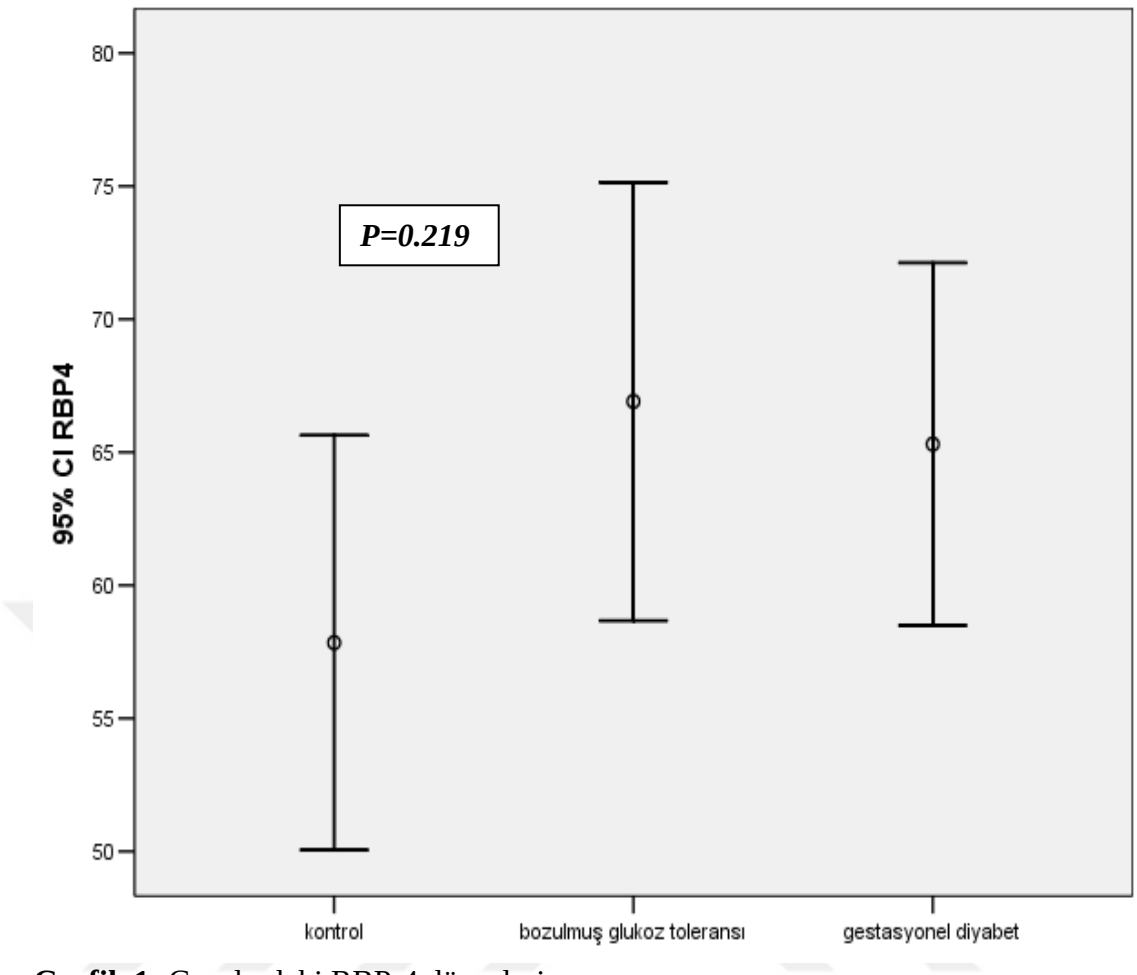
Pearson ki-kare testi

Gestasyonel diyabetikler, bozulmuş glukoz toleransı ve kontrol grubunda RBP-4 ve TTR düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 10) (Grafik 1 ve 2).

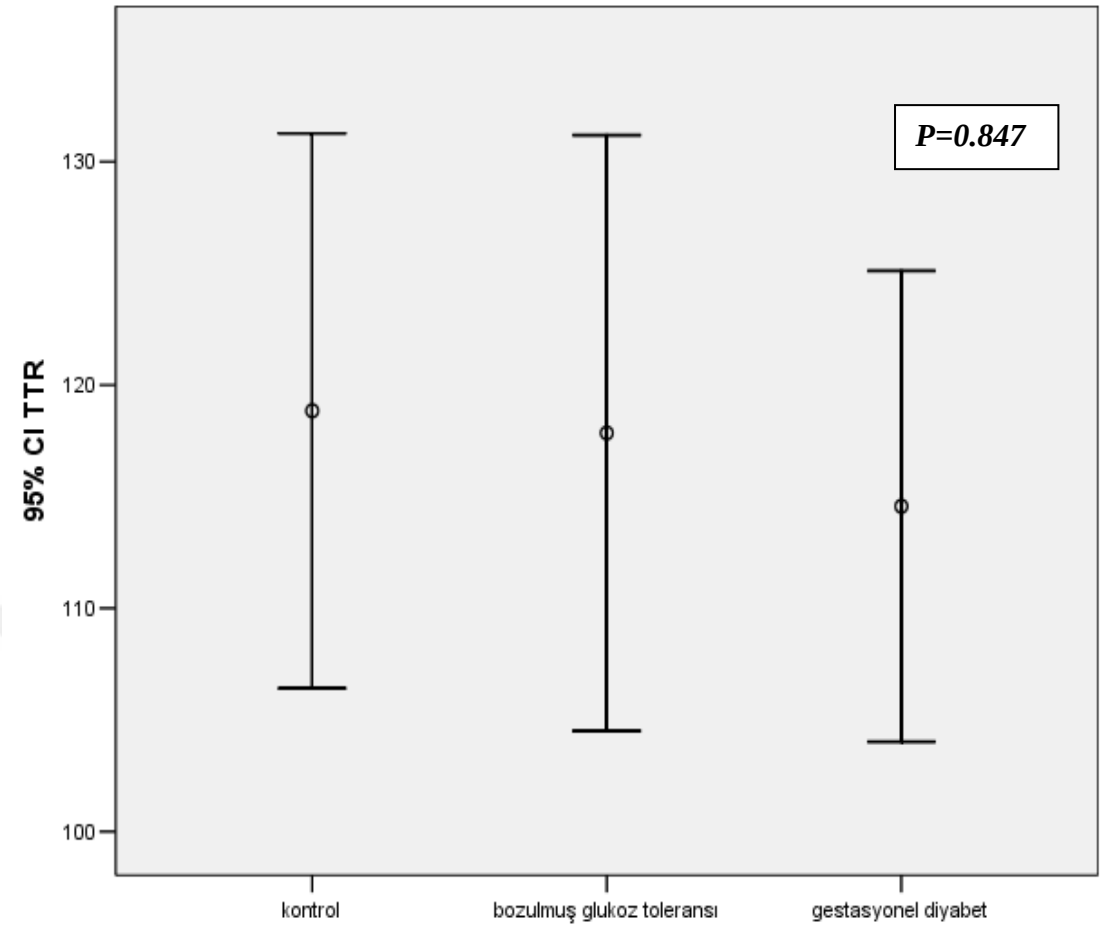
Tablo 10: Gruplar arasında RBP-4 ve TTR düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=35)	Bozulmuş glukoz toleransı (n=20)	Gestasyonel diabet (n=46)	***p***
RBP-4 µg/ml	57.8 ± 22.7	66.9 ± 17.6	65.3 ± 22.9	0.219
TTR ng/ml	118.8 ± 36.2	117.9 ± 28.5	116.7 ± 34.2	0.847

One-Way ANOVA testi



Grafik 1: Gruplardaki RBP-4 düzeyleri



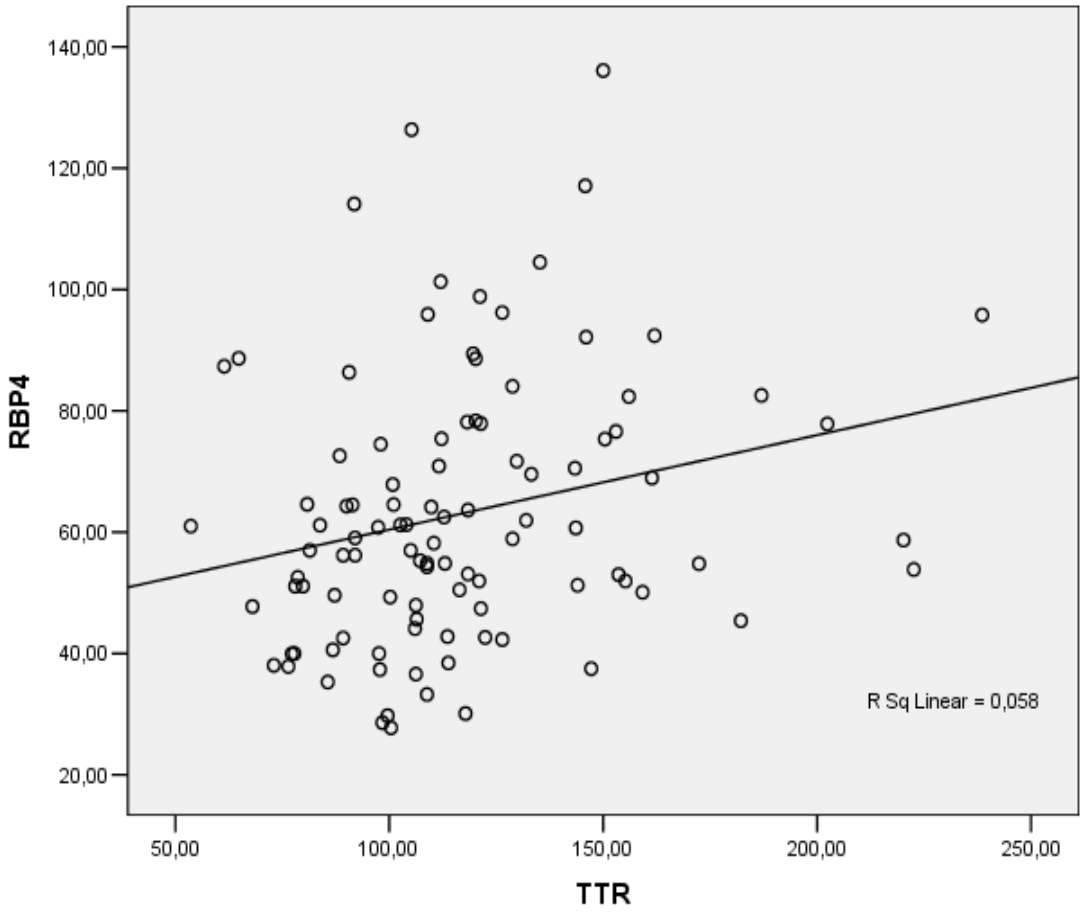
Grafik 2: Gruplardaki TTR düzeyleri

Çalışmaya alınan tüm hastalar göz önünde bulundurularak yapılan korelasyon analizinde RBP-4 düzeyi ile TTR, HDL, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki gözlenirken (Tablo 11) (Grafik 3-6), TTR ile sadece açlık glukozu arasında negatif ilişki bulundu (r= -0.258, p=0.009).

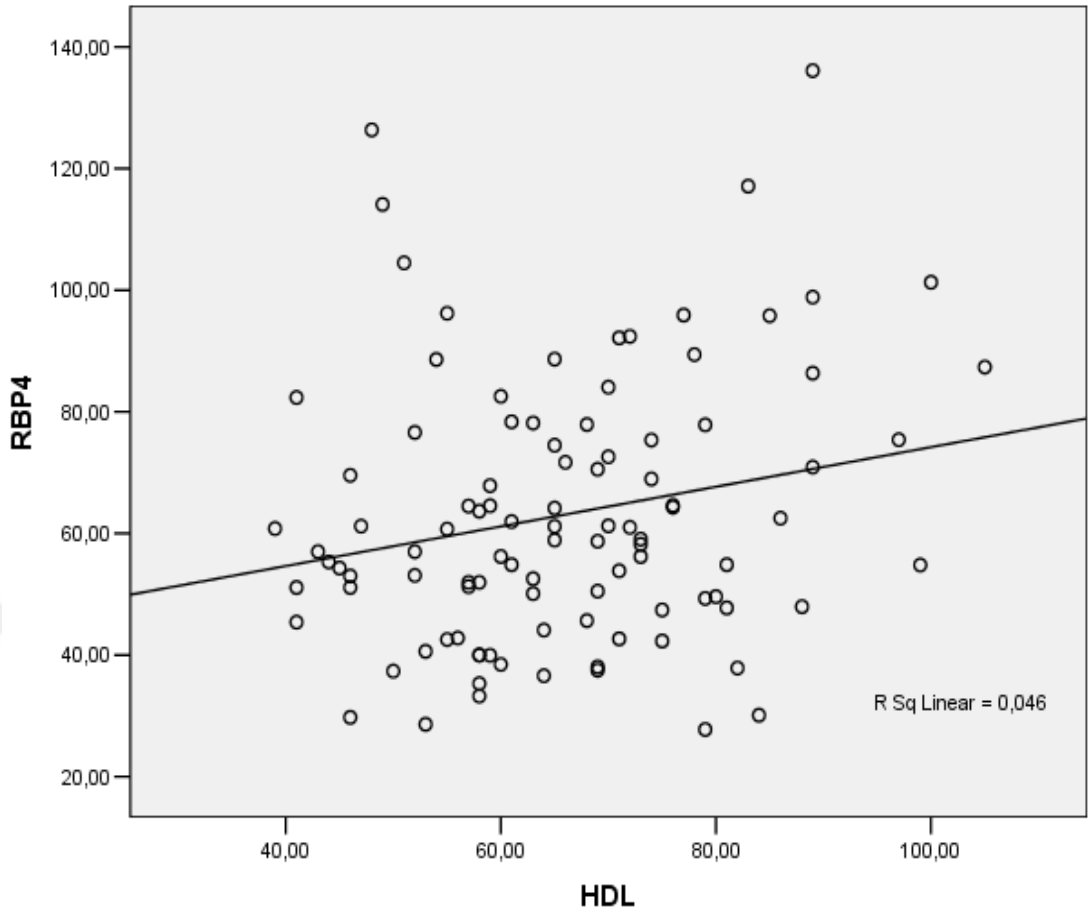
Tablo 11: RBP-4 düzeyleri ile yaş, VKİ, TTR, lipid düzeyleri ve OGTT parametreleri arasındaki ilişki

	r	***p***
Yaş (yıl)	0.013	0.9
VKI (kg/m2)	0.103	0.304
Açlık glukozu (g/dl)	0.063	0.531
60.dk glukozu	-0.001	0.995
120.dk glukozu	-0.013	0.902
180.dk glukozu	-0.095	0.345
Açlık insülin(uU/ml)	-0.007	0.944
60.dk insülin	0.032	0.755
120.dk insülin	0.076	0.451
180.dk insülin	0.050	0.625
HbA1c (%)	0.165	0.099
HOMA	-0.024	0.811
QUİCKİ	-0.041	0.681
TTR (ng/ml)	**0.242**	**0.015**
Trigliserit (g/dl)	0.122	0.224
Total kolesterol (g/dl)	0.068	0.497
HDL kolesterol (g/dl)	**0.214**	**0.032**
LDL kolesterol (g/dl)	**0.248**	**0.013**
CRP (mg/dl)	0.097	0.331
HsCRP (mg/dl)	0.07	0.489

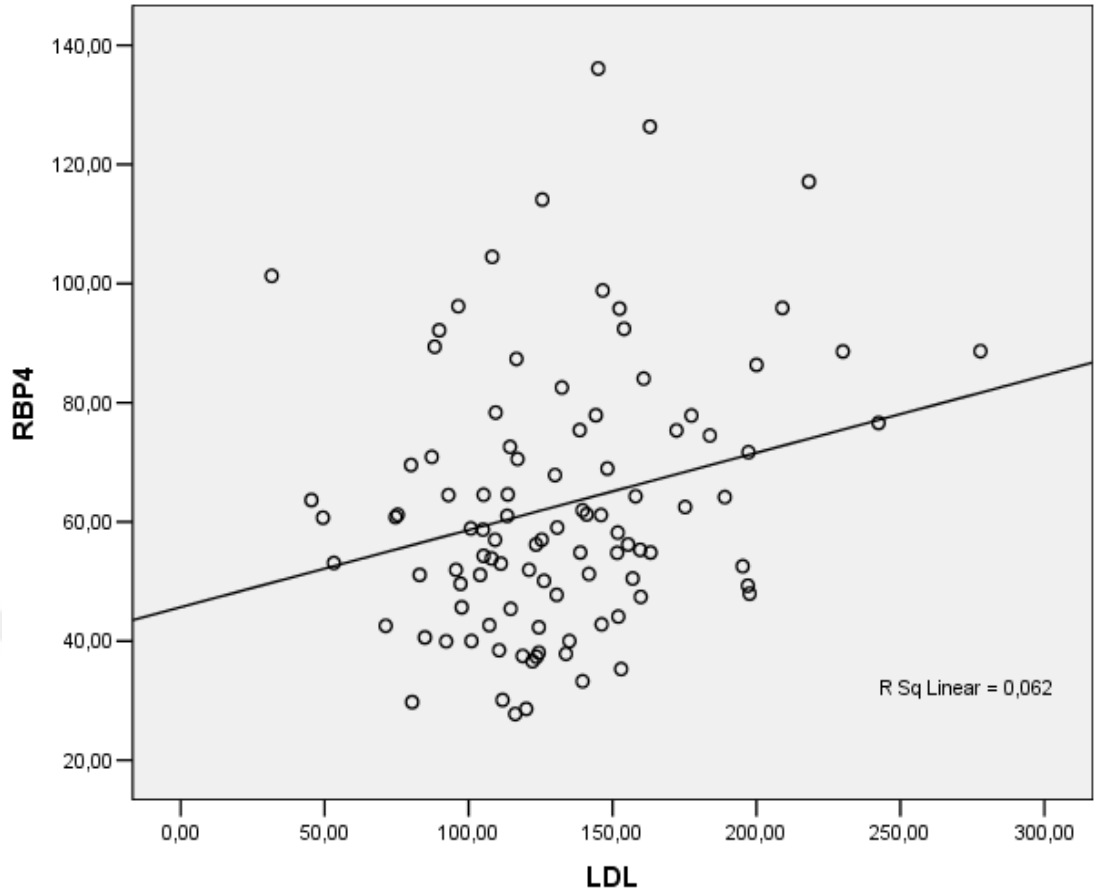
Pearson korelasyon analizi



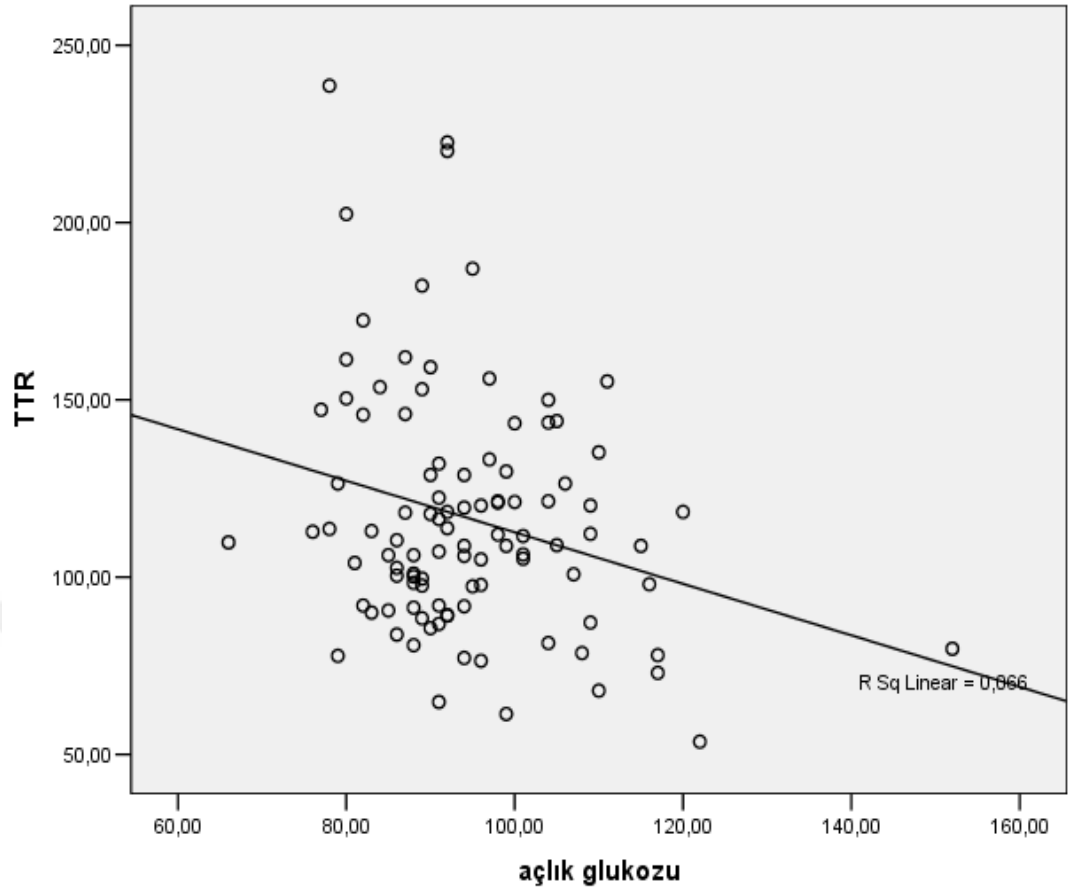
Grafik 3: RBP-4 ve TTR arasındaki ilişki



Grafik 4: RBP-4 ve HDL kolesterol değerleri arasındaki ilişki



Grafik 5: RBP-4 ile LDL kolesterol değerleri arasındaki ilişki



Grafik 6: TTR ve açlık glukozu arasındaki ilişki

Gebelik sırasında 101 hastada ölçülen RBP-4 ve TTR düzeyleri, gebelik sonrası kontrolleri yapılan 45 hastada yeniden ölçüldü. Gebelik sırasındaki ve sonrasındaki RBP-4 ve TTR karşılaştırıldığında, RBP-4 düzeyinin gebelik sırasındaki değerine göre anlamlı olarak düştüğü, TTR düzeyinin ise değişmediği bulundu (p=0.023; p=0.267, sırasıyla) (Tablo 12).

Tablo 12. Gebelik sırası ve doğum sonrası RBP-4 ve TTR düzeylerinin karşılaştırılması

	Gebelik sırasında	Doğum sonrası	***p***
RBP-4 (µg/ml)	64.9 ± 23.0	51.5 ± 19.5	0.023
TTR (ng/ml)	118.8 ± 32.6	115.5 ± 29.6	0.267

Paired sample t testi

Doğum sonrası kontrolleri yapılan 45 hastanın gebelik sırasındaki ve doğum sonrasındaki DM, BGT tanıları açısından wilcoxon testi ile yapılan karşılaştırmalarında 25 hastanın tanısında gerileme olduğu, 20 hastanın durumunda herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Gebelik esnasında GDM tanısı alan 17 hastanın doğum sonrası normal OGTT değerlerine sahip

olduğu, yine gestasyonel DM olarak takip edilen 4 hastanın doğum sonrası BGT tanısı aldığı, BGT tanısı almış olan 4 hastanın doğum sonrası normal OGTT'ye sahip olduğu gözlendi. BGT tanısı olan 1 hastada ise tanıda değişiklik gözlenmedi. Gebelik sırasında ve doğum sonrası OGTT değerlerine göre tanılar açısından anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0.001$).

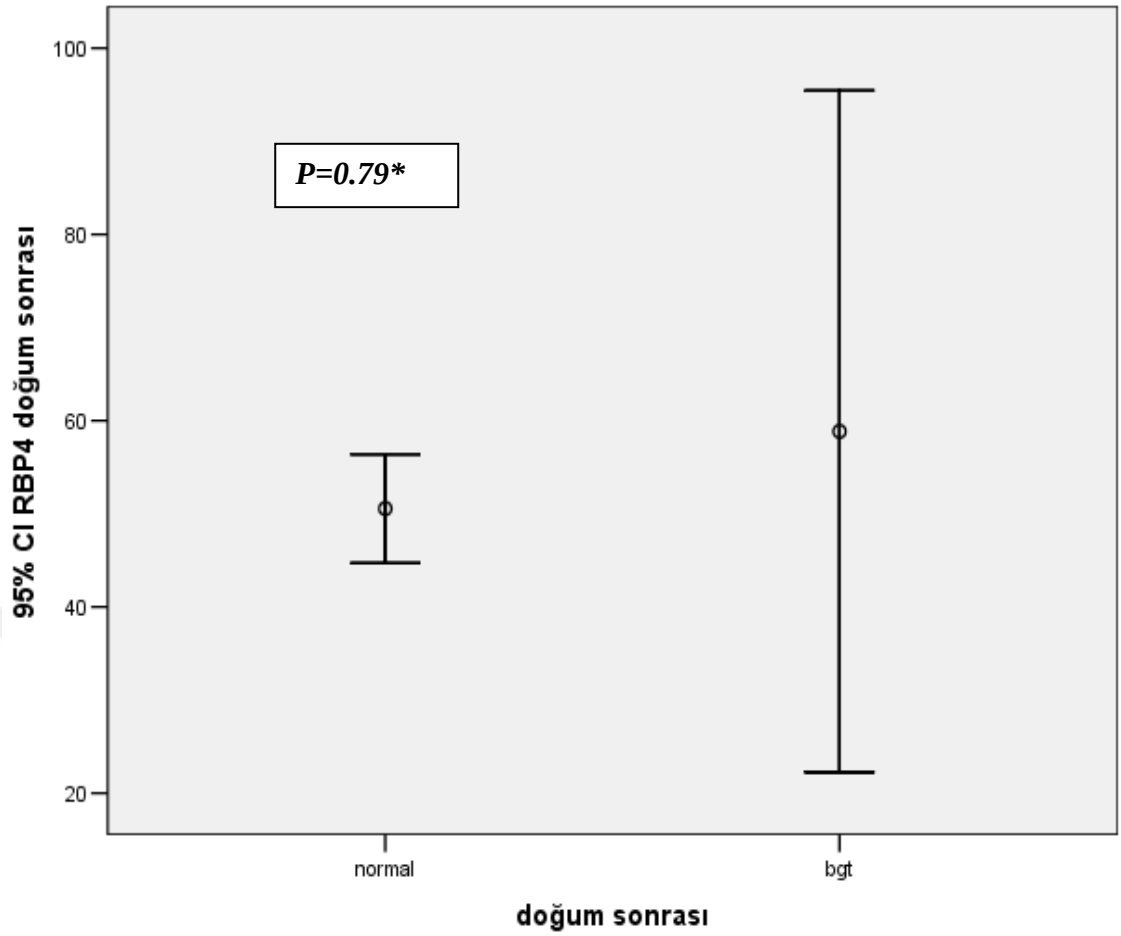
Çalışmada yeniden değerlendirme yapılabilen 45 hastanın gebelik sırasındaki HOMA testi, RBP-4 ve TTR değerleri doğum sonrası dönemdeki değerleri ile karşılaştırıldığında RBP-4 ve HOMA değerlerinin belirgin azaldığı, TTR değerinde ise anlamlı bir gerileme olmadığı gözlendi (Tablo 13).

Tablo 13: Gebelik sırasındaki RBP4, TTR ve HOMA değerlerindeki gebelik sonrası değişim

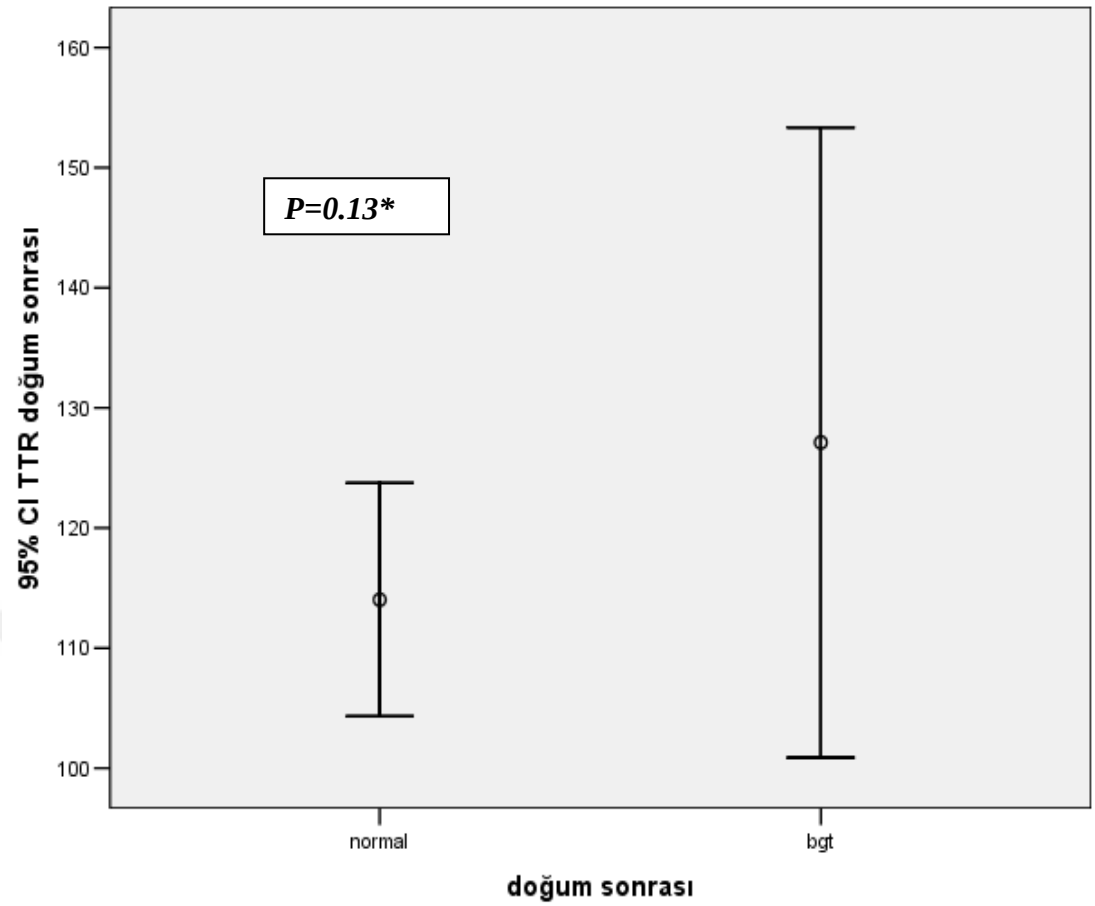
	Artış (n)	Azalma (n)	Değişiklik yok (n)	***p****
RBP4	7	38	0	<0.001
TTR	23	21	1	0.653
HOMA	14	31	0	0.01

*Wilcoxon testi

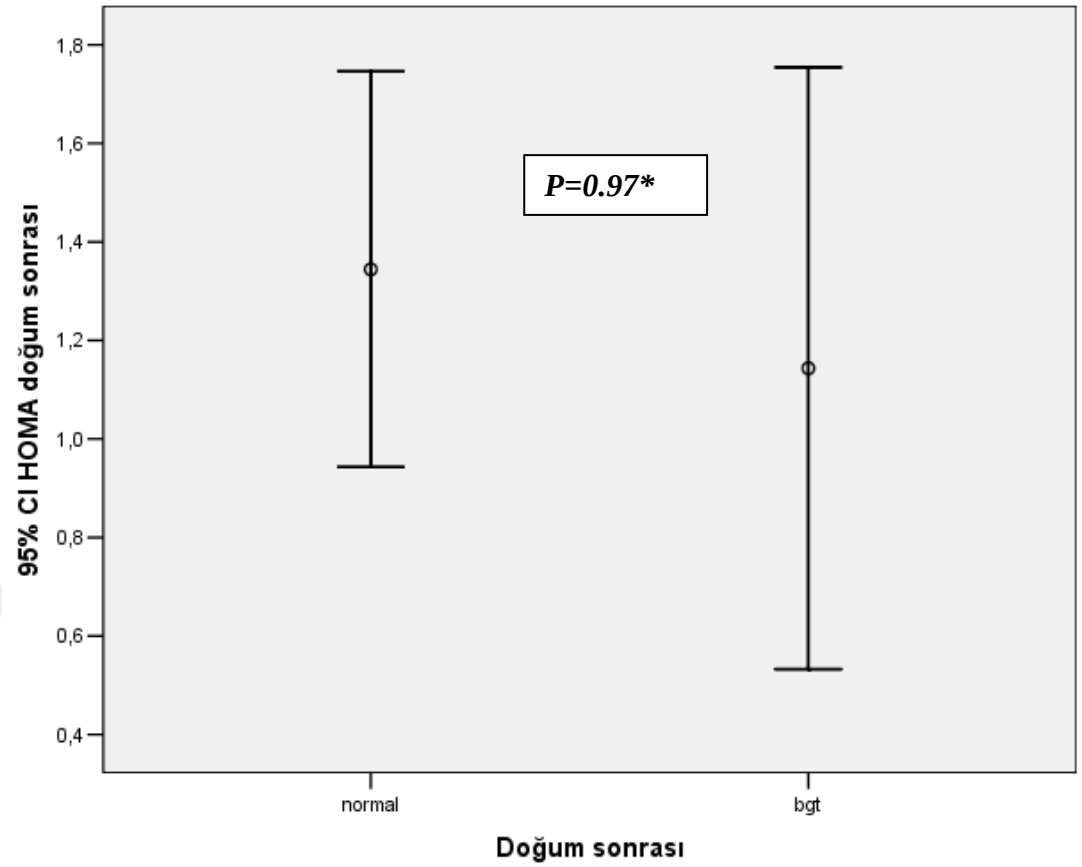
Postpartum dönemde yapılan OGTT sonucuna göre DM tanılı hastanın olmaması nedeniyle hastalar BGT ve normal OGTT sonucu olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak değerlendirildi. Bu gruplarda RBP-4, TTR ve HOMA testleri açısından yapılan karşılaştırmada bu değerler açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Mann Whitney U testi, $p>0.05$) (Grafik 7-9).



Grafik 7: Postpartum normal OGTT ve BGT'li hastalarda RBP-4 düzeyleri
(*Mann Whitney U testi).



Grafik 8: Postpartum normal OGTT ve BGT'li hastalarda TTR düzeyleri
(*Mann Whitney U testi).



Grafik 9: Postpartum normal OGTT ve BGT'li hastalarda HOMA düzeyleri (*Mann Whitney U testi).

Postpartum normal OGTT ve BGT'li bireylerin gebelik sırasındaki RBP-4, TTR ve HOMA testleri karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu (Mann-Whitney U testi, $p>0.05$) (Tablo 14). Diğer taraftan bu gruplarda gebelik sırasındaki VKİ ve HbA1c değerleri karşılaştırıldığında postpartum BGT'li hastalarda gebelik sırasında her 2 değerin daha yüksek olduğu gözlendi (Mann-Whitney U testi, $p=0.004$; $p=0.023$, sırasıyla)

Tablo 14: Postpartum normal OGTT ve BGT'li bireylerin gebelik sırasındaki HbA1c, VKİ, RBP-4, TTR ve HOMA testleri karşılaştırılması

	Postpartum Normal OGTT (n=40)	Postpartum BGT (n=5)	P*
Gebelik sırasındaki HbA1c (%)	4.55 (3.8-6.2)	5 (4.9-5.5)	0.023
Gebelik sırasındaki VKİ ($kg/m^{2)}$	26.6 (19.1-47)	33.3 (29-38.2)	0.004
Gebelik sırasındaki RBP4 (µg/ml)	58.5 (27.7-136.1)	67.9(58.7-126.4)	0.087
Gebelik sırasındaki TTR (ng/ml)	112.6 (78.0-222.6)	109 (100.8-120.2)	0.875
Gebelik sırasındaki HOMA	1.55 (0.05-8.67)	1.82 (0.53-2.28)	0.88

*Mann Whitney U test

6. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), prevelansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık gösterse de yaklaşık % 1-14 arasında değişen, hastaların çoğunda doğum sonrasında düzelen, uzun dönemde % 25-30'unda tip 2 diyabetes mellitus ortaya çıkan ve ilk kez gebelikte saptanan bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur (91,92,9). GDM, tip I ve tip 2 diyabetes mellitusa göre daha hafif seyreden, fakat hipergliseminin derecesine bağlı olarak makrozomi, travmatik doğum, hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi gibi neonatal metabolik sorunlara yol açması sebebiyle önemli bir hastalıktır (8). Devam eden araştırmalara rağmen GDM'nin tanısına yönelik ideal yaklaşım üzerine görüş birliği sağlanamamıştır. Ancak, temel olarak fikir birliği sağlanan yaklaşım; risk faktörü varlığının araştırılması, risk faktörlerinin varlığı halinde ilk vizitte; risk faktörü yokluğunda 24-28. haftalarda rutin taramanın 50 gr glukoz yükleme testi yada 100gr OGTT ile yapılması şeklinde bir veya iki basamaklı olarak yapılmasıdır (93,94,95)

GDM'un gebelik ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artması, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik-hormonal etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. Gebelikte plasentadan yapılan hPL, hCS ve progesteron plasentanın diyabetojenik hormonları olarak adlandırılır. hPL güçlü bir insülin antagonistidir ve lipolizi uyararak serbest yağ asitlerini, bunlarda periferde insülin direncini arttırmaktadır (96).

RBP-4 ilk kez tanımlandığında; hepatositler tarafından sentezlenen ve retinol transportundan sorumlu tutulan bir molekül olarak bilinmekteydi (97,98). Daha sonraları adipositlerden de salındığı saptanmış ve son yıllarda hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda RBP-4 'ün insülin rezistansında etkin bir rol oynadığı ortaya konmuştur. (78,82). Yapılan pek çok çalışmada; RBP-4'ün insülin rezistansına neden olabileceğini destekleyen veriler olduğu gibi, aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (99).

RBP-4, retinol ve TTR'ye bağlanarak 3'lü bir protein kompleksi oluşturmakta, bu şekilde RBP-4'ün renal klerensi azalmaktadır. Çalışmalarda RBP-4 ve TTR düzeyleri insülin direnci ve diyabet riski ile ilişkili bulunmuştur. RBP-4, TTR ile normal şartlarda birebir molar komplex oluşturmaktadır.

Dolaşımdaki TTR konsantrasyonları BGT ve tip 2 DM'da daha yüksek bulunmuştur. TTR konsantrasyonlarıdaki artış RBP-4 –TTR kompleksinin artışına neden olur. Buna bağlı olarakta RBP-4 renal klerenside azalır (100,101).

Çalışmamızda; 35'i sağlıklı gebe, 20'si bozulmuş glukoz toleransı ve 46'sı gestasyonel diyabet tanılı 101 gebe alındı. Gestasyonel diyabetikler, bozulmuş glukoz toleransı ve kontrol grubunda RBP-4 ve TTR düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alınan tüm hastalar için yapılan korelasyon analizinde RBP-4 düzeyi ile TTR, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki gözlenirken, TTR ile sadece açlık glukozu arasında negatif ilişki bulundu, HOMA ve QUİCKİ indexi ile hesaplanan insülin direnci ile RBP-4 ve TTR arasında ilişki saptanmadı. Gebelik sırasında 101 hastada ölçülen RBP-4 ve TTR düzeyleri, gebelik sonrası kontrolleri yapılan 45 hastada yeniden ölçüldü. Gebelik sırasındaki ve sonrasındaki RBP-4 ve TTR karşılaştırıldığında, RBP-4 düzeyinin gebelik sırasındaki değerine göre anlamlı olarak düştüğü, TTR düzeyinin ise değişmediği saptandı. Çalışmada yeniden değerlendirme yapılabilen 45 hastanın gebelik sırasındaki HOMA testi, RBP-4 ve TTR değerleri doğum sonrası dönemdeki değerleri ile karşılaştırıldığında RBP-4 düzeyinin ve HOMA değerinin belirgin azaldığı, TTR düzeyinde ise anlamlı bir gerileme olmadığı gözlendi. Postpartum normal OGTT ve BGT'lı bireylerin gebelik sırasındaki RBP-4, TTR ve HOMA testleri karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu. Diğer taraftan bu gruplarda gebelik sırasındaki VKİ ve HbA1c değerleri karşılaştırıldığında postpartum BGT'lı hastalarda gebelik sırasında her iki değerin daha yüksek olduğu gözlendi (Mann-Whitney U testi, $p=0.004$; $p=0.023$, sırasıyla)

Tepper ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada GDM ve kontrol grubu hamile kadınlarda insülin direnci ve RBP-4 ilişkisi karşılaştırılmış ve gruplar arasında RBP-4 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir, HOMA ve RBP-4 arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada RBP-4 ile birlikte retinol düzeyleride çalışılmış ve açlık insülin, açlık glukoz, HOMA ve VKİ ile aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır (102).

Başka bir çalışmada GDM ve normal glukoz toleransı olan gebe kadınlarda insülin direnci ile RBP-4 ilişkisi karşılaştırılmış, gruplar arasında RBP-4 düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada 361 kişilik GDM tespit edilmeyen grup OGTT'si tamamen normal ve bir anormal sonucu olan gebeler

diye 2 alt gruba ayrılmış. Açlık plazma insülini, HOMA ve QUİCKİ ile belirlenen insülin direnci seviyesi tüm değerleri normal olan gebe grubunda daha düşük tespit edilmiş. Fakat RBP-4 düzeyi ve insülin direnci yönünden 3 grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. GDM'lu kadınlarda GDM olmayan kadınlarla kıyaslandığında gebelik öncesi VKİ, açlık glukozu, OGTT ölçümleri daha yüksek tespit edilmiştir (103).

Ueland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal gebeliği olan 44 hasta 14-16. hafta ve 30-32. haftalarda 75 gr OGTT ile ağırlık, VKİ, glukoz, insülin, leptin ve RBP-4 açısından değerlendirilmiş, gebelik haftası ilerleyince ağırlık, VKİ, glukoz, insülin, leptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. İnsülin duyarlılığı Matsuda Defronzo İndeksii kullanılarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak 30-32. haftalarda anlamlı bir şekilde azalma tespit edilmiştir. RBP-4 düzeyinde erken ve geç gebelik haftaları arasında anlamlı artış saptanmasına rağmen, insülin direncindeki artma ve yağ dokusundaki artış ile arasında ilişki tespit edilmemiştir (104).

Y-X SU ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 63 GDM, 58 NGT olan gebe ve 65 gebe olmayan NGT'ına sahip kontrol grubu kadın RBP-4 düzeyleri açısından karşılaştırılmış, gebelerde gebe olmayan kontrol grubuna göre RBP-4 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Gebelerin kendi aralarındaki karşılaştırmasında GDM olan grupta NGT olan gebe kadınlara göre RBP-4 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. RBP-4 düzeyi ve diğer parametrelerin ilişkisi karşılaştırıldığında trigilserit, açlık plazma glukozu, açlık insülini, HOMA, HbA1C arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum RBP-4 düzeyinin insülin direnci ve hamilelikte görülen lipid metabolizma bozukluğunu gösteren iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (105).

Chan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada RBP-4 seviyeleri OGTT zamanında ve doğumda umblikal kord serumunda çalışılmış, GDM ve kontrol grubu arasında, sadece OGTT yapılan dönemdeki RBP-4 düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur. OGTT yapıldığı dönemdeki ve doğumdaki VKİ ile GDM arasında anlamlı bir fark saptanmamış, fakat RBP-4 düzeyleri ile VKİ seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. GDM'lu hastalarda OGTT yapılan dönemde ve doğumdaki RBP-4 düzeyleri karşılaştırıldığında, OGTT yapılan dönemde doğumdaki seviyeye göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada anne serumundaki RBP-4

konsantrasyonu umblikal kord serumundaki RBP-4 seviyelerine göre belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur (106).

Maghboli ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada RBP-4 düzeyleri GDM'u olan grupta NGT olan gruba göre anlamlı olarak olarak daha yüksek saptanmış, fakat HOMA ve RBP-4 konsantrasyonu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. GDM olan grupta yaş, gebelik sayısı, gebelik öncesi VKİ, açlık glukoz düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. 25 yaş üzerinde olma ve VKİ 27'nin üzerinde olması ile RBP-4 konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu hastalar gebelik sorası 6-12. haftalar arasındaki takiplerinde metabolik sendrom ve metabolik sendrom olmayan şeklinde iki alt gruba ayrılmış, iki grup arasında RBP-4 düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Metabolik sendrom olan grupta, olmayan gruba göre HBA1C ve VKİ daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada glukoz intolaransının şiddetiyle RBP-4 arasında ilişki bulunmuş ve RBP-4 düzeyinin GDM'un öngörülebilmesinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (107).

GDM'lu ve kontrol grubu gebelerde yapılan bir başka çalışmaya göre RBP-4 düzeyleri GDM'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. İki grup hasta üzerinde OGTT ile 0. 60. 120. ve 180. dakikalarda glukoz, insülin düzeyleri bakılırken RBP-4 miktarlarıda ölçülmüş, fakat iki grup arasında serum insülin ve glukoz düzeylerindeki artış ile RBP-4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (108).

Mariusz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre 24-30 hafta arası GDM'lu ve NGT'lı gebelerde, 36-40 hafta arası NGT'lı, GDM'lu iki farklı hasta grubu üzerinde yapılan çalışmaya göre serum RBP-4 düzeyleri her iki gruptaki GDM'lu hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir. Bu hastalarda subkutan yağ dokusunda, visseral yağ dokusunda ve plasentada RBP-4 mRNA düzeyine bakılmış, sadece subkutan yağ dokusunda GDM ve NGT'lı olgular arasında anlamlı fark bulunmuştur. GDM'lu hastalarda serum RBP-4 düzeyleri ile subkutan yağ dokusu RBP-4 mRNA arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Bu çalışma ile GDM'lu hastalarda subkutan yağ dokusundaki RBP-4 ekspresyonundaki artışın serum RBP-4 düzeyindeki artışa sebep olabileceği vurgulanmaktadır (109).

Choi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada GDM'u olan kadınlar pospartum 2. Ayda 75 gr OGTT ile NGT, BGT ve DM şeklinde 3 gruba ayrılmışlar, RBP-4 ve TTR açısından gebelik OGTT'i normal olan postpartum 2. aylık olgulardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış, RBP-4 düzeyleri GDM-NGT, GDM-BGT, GDM-DM gruplarında kontrol gruplarına kıyasla belirgin şekilde yüksek tespit edilmiştir. GDM'u olan gruplar arasında RBP-4 düzeyleri DM'lu hastalarda BGT'lı hastalara göre, BGT'lı hastalarda NGT'lı hastalara göre yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Plazma RBP-4 konsantrasyonları kan basıncı, AKŞ, OGTT'de 2. saat kan glukozu, açlık insülini, trigliserit, yağ dokusu ve HOMA ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastalar metabolik sendrom olan ve olmayan olmak üzere 2 alt gruba ayrılmış, metabolik sentrom olan grupta RBP-4 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Plazma TTR konsantrasyonu GDM-DM grubunda diğer gruplara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada plazma RBP-4 ve TTR konsantarasyonlarındaki yüksekliğin glukoz intolaransı şiddetiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (110).

Başka bir çalışmada ise 42 GDM'lu ve 45 hamile kontrol grubunda Western blood ve EİA ile ölçülen RBP-4 düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Bu çalışmada serum RBP-4 ve TTR konsantrasyonları GDM'lu olgularda yüksek bulunmamasına rağmen RBP-4/retinol oranı yüksek bulunmuştur. Bu oranında HOMA ve AKŞ ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. RBP-4/retinol oranı ve RBP-4/TTR oranının tek başına RBP-4 düzeyine göre glukoz dengesini daha iyi yansıtan parametreler olduğu ileri sürülmüştür (111).

Yukarıda da belirtilen bir çok çalışmanın ışığında bazı otörler RBP-4 ve insülin ve HOMA arasında çok zayıf bir ilişki olduğunu vurgularken (82) diğer bazı otörler ise aksine RBP-4, açlık insülini ve HOMA arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu vurgulamaktadırlar (82,112).

Bizim çalışamızda gestasyonel diyabetlilerde, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ve kontrol grubunda RBP-4 ve TTR düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde VKİ seviyelerine göre karşılaştırılmadığında RBP-4 seviyeleri açısından fark yok iken, VKİ dikkate alındığında anlamlı ilşki tespit edilmiştir (106). RBP-4 ve VKİ arasındaki ilişki dikkate alındığında çalışmamızda artan VKİ düzeyleri göz önüne alınmadığından

potansiyel RBP-4 değişikliklerinin maskelenmiş olabileceğini, bu durumun ileride yapılacak çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yukarıdada ifade edildiği gibi GDM'lu ve normal gebelerde yapılan bir çalışmada RBP-4 düzeyleri benzer bulunmuştur (111). Buradan yola çıkarak belki de RBP-4 düzeyleri gebelerde insülin direncinden ziyade gebeliğin normal bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (113). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak gebelikte takip edilen hasta grupları postpartum dönemde tekrar OGTT yapılarak RBP-4 düzeyi çalışılmış ve RBP-4 düzeylerinin doğum sonrasında azalmış olduğu fakat gruplar arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Bu sebeple bizim çalışmamız gebelikte artan RBP-4 düzeylerinin insülin direncinden ziyade gebeliğin normal bir sonucu olarak ortaya çıktığını destekleyen, bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Sonuç olarak değişik çalışmalarda gebelikte meydana gelen insülin direnci ile RBP-4 ve TTR arasında farklı ilişkiler ortaya konmuş olmasına rağmen bizim çalışmamızda gebelikte ortaya çıkan farklı glukoz düzeyleri arasında RBP-4 ve TTR açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Gebelik sonrası RBP-4'ün düşük görülmesi itibariyle, aslında RBP-4 artışının gebeliğin fizyolojik bir durumu olabileceği düşünülmüştür. Yukarıda belirtilen bilgiler ışığında ileride geniş hasta sayısı ile daha çok parametreyi içeren, daha kapsamlı ve randomize kontrolü çalışmalar yapılmalıdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

RBP-4 Kanai ve Goodman tarafından ilk kez tanımlandığında; hepatositler tarafından sentezlenen ve retinol transportundan sorumlu tutulan bir molekül olarak bilinmekteydi (97,98). Daha sonraları adipositlerden de salındığı saptanmış ve son yıllarda hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda RBP-4 'ün insülin rezistansında etkin bir rol oynadığı ortaya konmuştur. (78,82). Yapılan pek çok çalışmada; RBP-4'ün insulin rezistansına neden olabileceğini destekleyen veriler olduğu gibi, aksini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (99).

Çalışmamızda; 35'i sağlıklı gebe, 20'si bozulmuş glukoz toleransı ve 46'sı gestasyonel diyabet tanılı 101 gebe alınmış, gestasyonel diyabetikler, bozulmuş glukoz toleransı olanlar ve kontrol grubunda, RBP-4 ve TTR düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar göz önünde bulundurularak yapılan korelasyon analizinde RBP-4 düzeyi ile TTR, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında pozitif ilişki gözlenirken, TTR ile sadece açlık glukozu arasında negatif ilişki bulundu, HOMA-IR ve QUİCKİ indeksi ile hesaplanan insülin direnci ile RBP-4 ve TTR arasında ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak değişik çalışmalarda gebelikte meydana gelen insülin direnci ile RBP-4 ve TTR arasındaki ilişki ile ilgili olarak birbirinden farklı sonuçlar bulunmakta olup bizim çalışmamızdada gebelikte ortaya çıkan farklı glukoz düzeylerinde RBP-4 ve TTR açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak gebelikte takip edilen hasta grupları postpartum dönemde tekrar OGTT yapılarak RBP-4 düzeyleri çalışılmış ve RBP-4 düzeylerinin doğum sonrasında azalmış olduğu fakat gruplar arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür. Bu sebeple bizim çalışmamız gebelikte artan RBP-4 düzeylerinin insülin direncinden ziyade gebeliğin normal bir sonucu olarak ortaya çıktığını destekleyen, bu alanda yapılan ilk çalışmadır. Yukarıda belirtilen bilgiler ışığında ileride daha kapsamlı ve randomize kontrolü çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET: GESTASYONEL DİYABET PATOGENEZİNDE RETİNOL BAĞLAYICI PROTEİN-4'ÜN ROLÜ:

Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan yada gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. GDM gebelik döneminde en sık görülen metabolik bozukluktur ve tedavi edilmediği takdirde annenin ileriki yaşamında tip 2 diyabetes mellitusa sebep olabileceği gibi, fetusta konjenital anomalilerede yol açabilmektedir. Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP-4), retinolün kanda spesifik taşıyıcı proteinidir. İnsanlarla yapılan çalışmalarda yüksek RBP 4 düzeylerinin insülin rezistansı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Transtiretin (TTR), tiroksin ve retinol bağlayıcı protein ile kompleks oluşturan ve böylece RBP-4'ün renal atılımını engelleyen, pankreatik insülin sekresyonunu pozitif yönde etkileyen bir moleküldür. Biz bu çalışmamızda yaygın bir sağlık sorunu olan ve maternal-fetal komplikasyonları sebebiyle önem arzeden GDM'un etiyolojisinde RBP-4 ve TTR'in önemini araştırmayı amaçladık.

Metod: Çalışmaya gebeliğin 24-28. haftalar arasında 101 gebe hasta alındı. 100 gr OGTT ile tanı konularak 46'sı GDM, 20'si BGT, 35'i normal glukoz toleranslı olmak üzere üç gruba ayrıldı. Sonra üç grup hastanın RBP-4 ve transtretin değerleri ELİSA yöntemiyle çalışılarak sonuçları One-Way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Bu hastalardan 45 tanesine doğum sonrasında 75 gr'lık OGTT yapılarak BGT ve NGT olarak 2 gruba ayrıldı, RBP-4 ve transtiretin değerleri tekrar çalışılarak sonuçları Mann Whitney U testi ile incelendi.

Bulgular: GDM, BGT ve kontrol grubunda RBP4 ve TTR düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmaya alınan tüm hastalar göz önünde bulundurularak yapılan korelasyon analizinde HOMA-IR ve QUİCKİ indeksi ile hesaplanan insülin direnci ile RBP-4 ve TTR arasında ilişki saptanmadı. Postpartum normal OGTT ve BGT'lı bireylerin gebelik sırasındaki RBP-4, TTR ve HOMA testleri karşılaştırıldığında fark olmadığı bulundu (Mann-Whitney U testi, $p>0.05$).

Sonuç: RBP-4 ve transtretinin gestasyonel diyabetes mellitus ve insülin direnci ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, insülin direnci, retinol bağlayıcı protein-4, transtiretin

9. ABSTRACT: THE ROLE OF RETINOL-BINDING PROTEIN-4 IN GESTATIONAL DIABETES PATHOGENESIS:

Aim: Gestational diabetes mellitus (GDM) is a glucose tolerance disorder that occurs first time in pregnancy or diagnosed during pregnancy. GDM is the most frequent metabolic disorder during pregnancy and if it isn't cured it can cause a type 2 diabetes mellitus in the years ahead of mother as well as congenital abnormalities in fetus. Retinol-binding protein-4 (RBP-4) is the specific carrier protein of retinol in the blood. A new adipositokin is revealed and it is related with glucose intaking to fat cell related to systematic insulin sensitivity. It was found in the studies on humans that high RBP 4 levels were correlated with insulin resistance. Transthyretin (TTR) is a molecule that forms complex with thyroxin and retinol-binding protein and thus preventing renal excretion of RBP-4 and it affects pancreatic insulin secretion positively. In this study, we aimed to investigate the importance of RBP-4 and TTR in the pathogezis of GDM.

Methods: The research involved 101 pregnant patients within the pregnancy period of the weeks 24-28. They were divided into three groups by diagnosing with 100 gr OGTT as 46 patients GDM, 20 patient BGT and 35 patients normal glucose tolerated. The RBP-4 and transthyretin values of tle last three groups of patients were compared with One-Way ANOVA test by studying ELISA method. After the delivery, by giving 75 gr of OGTT to 45 of these patients, they were divided into two groups as BGT and NGT. The RBP-4 and transthyretin values were restudied and the results were examined with Mann Whitney U test.

Results: When the RBP4 and TTR levels were compared in GDM, BGT and control groups, no significant difference were determined. As a result of correlation analysis, considering all the patients in the research, no relation was determined between insulin resistance calculated with HOMA-IR and QUICKY indexes and RBP-4 and TTR. When during pregnancy RBP-4, TTR ve HOMA tests of Individuals with postpartum normal OGTT and BGT, were compared, it was determined that there was no significant difference.

Conclusion: No statistically significant relationship was determined between RBP-4 and transthyretin, gestational diabetes mellitus and insulin resistance.

Key words: gestational diabetes mellitus, insulin rezistance, retinol binding protein-4, transthyretin

10. KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestationaldiabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;**68**: 1769–72.
2. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *Jama* 1993;**269**:609-15.
3. Clinical Practise Recommendations, American Diabetes Association (ADA) Standarts of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care* 2007;**30**, Suppl.1, 42-47.
4. Ratner R, Prevention of Type 2 Diabetes in Women With Previous Gestational Diabetes, Diabetes Care 2007, **30**, Suppl.2, 242-45.
5. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; **436**: 337-8
6. Refai E, Dekki N, Yang SN, Imreh G, Cabrera O, Yu L, Yang G, Norgren S, Rössner SM, Inverardi L, Ricordi C, Olivecrona G, Andersson M, Jörnvall H, Berggren PO, Juntti-Berggren L. Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;**102**: 17020-5.
7. Broch M, Vendrell J, Ricart W, Richart C, Fernández-Real JM. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1802-6.
8. Kisnisçi E.G.i.H. Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi. 1th ed. *Diyabetes mellitus patogenezi ve sınıflaması, ed. B. O.* 1996, Ankara: Günes Kitabevi; 364-84
9. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, et al. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985; **34** Suppl 2: 1-7.
10. Hedderson MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby JV, Quesenberry CP, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications:

macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol* 2006; **108**: 1153-61.

11. Vidaeff A.C, Yeomans E.R, Ramin S.M, Gestational Diabetes: A Field of Controversy. *Obstetrical and Gynecological Survey 2003;* **58**: 759-769.
12. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; **27** Suppl 1: 88-90.
13. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, et al. High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 1992; **9**: 820–825.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2006; **29** Suppl 1: 43-8.
15. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; **98**: 525-38.
16. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; **28**: 1039-57.
17. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; **13**: 278-85.
18. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; **202**: 654.e1-6.
19. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. İnternational Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; **33**: 676–682

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937810004199 - item1#item1http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293781000419 9 - item2#item2

20. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; **21**: 103-13.
21. Buchanan T.A, Xiang A, Kjos S.L, Watanabe R, What is Gestational Diabetes? *Diabetes Care 2007;* **30**, Suppl.2: 105-111.
22. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; **54**: 247-53
23. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Survey* 2004; **59**: 141-54.
24. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; **264**: 60-7.
25. Hollingsvvorth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in Maternal Fetal Medicine-Principlesand Practise. Creasy RK, Resnik R eds. WB Sounders Co.4th ed. N. J. Philadelphia 1999; 964-99
26. Buchanan T.A, Xiang A.H, Gestational Diabetes Mellitus, *J Clin Invest* 2005; **115**: 485-491.
27. Setji T.L, Brown A.J, Feinglos M.N, Gestational Diabetes Mellitus, *Clinical Diabetes* 2005; **23**: 17-24.
28. Damm P, Handber A, Kuhl C, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L, Insulin Receptor Binding and Tyrosine Kinase Activity in Skeletal Muscle From Normal Pregnant Women and Women with Gestational Diabetes, *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 251-259.
29. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer. Obesity and Pregnancy: Complications and The Cost, *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: Suppl. 5: 1242-1248.
30. BrodyA, Veland K, Kase N: Endocrine disorders in pregnancy. *Appleton and Lange* 1989; 247-272.

31. Kühl C: İnsulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 3: 18-24.
32. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: *Perspectiveson therapy* 1992; **21**: 433-456
33. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000; **43**: 87-98.
34. Fuchs F, Klopper A. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Endocrinology in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983: 161-175.
35. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. *Metabolism* 1977; **26**: 151-156.
36. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970;**1**: 657.
37. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M, *Her yönüyle diabetes mellitus.* 2001; **2**: 839-852.
38. Olefsky, J. M. The insulin receptor: its role in insulin resistance of obesity and diabetes. *Diabetes* 1976; **25**: 1154-1165.
39. Kashyap SR ve Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; **4**: 13-19
40. Kido Y, Burks DJ, Withers D. et al. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1 and IRS-2. *J Clin Invest* 2000; **105**: 199–205.
41. Zisman A, Peroni OD, Abel ED. et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin rezistance and glucose tolarance. *Nat Med* 2000; **6**: 924-8.
42. Tracy S. Moreira, Mazen J. Hamadeh. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2010; **5**: 155-65

43. Kendal DM, Harpel AP. The metabolik syndrome, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseas: understanding the role of insulin resistance. *Am J Managed Care*. **8**; 635-53
44. Matsuda M, De Fronzo R: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1462-70.
45. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2402–10.
46. Matthews DR. Homeostesis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
47. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes*
48. Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of getational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; **150**: 836
49. Weiss PAM. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG* 2000: **17**: 281-6
50. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital Gestational Diabetes Investigators. *Jama* 1996; **275**: 1165-70.
51. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; **17**: 281-6.
52. Fraser RB, Bruce C. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med* 1999; **16**: 568-72.
53. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999; **319**: 1223-7.

54. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980; **3**: 458-64.
55. Nasrat AA, Augensen K, Abushal M, Shalhoub JT. The outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; **47**: 1-6.
56. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1749-56.
57. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; **21**: 103-13.
58. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**: 659-62.
59. Spong CY, Guillermo L, Kuboshige J, Cabalum T. Recurrence of gestational diabetes mellitus: identification of risk factors. *Am J Perinatol* 1998; **15**: 29-33.
60. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; **325**: 911-6.
61. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1753-8.
62. Reader D, Key Components of Care For Women With Gestational Diabetes, *Diab Spect* 2001; **14**: 188-90.
63. Weller K.A, Diagnosis and Management of Gestational Diabetes. *Am Fam Physician* 1996*;* **53**: 2053-57.
64. Allen L.H, Bowman B.A, Russel R.M, Pregnancy and Lactation, *Present Knowledge in Nutrition* 2001: 403-15.
65. İstitute of medicine report brief. Weight Gain during Pregnancy reexamining the Guidelines 2009 accessed september 3 2011
66. Jovanovic L.(2008) Diabetes and Pregnancy. Endo 08 Meet-The-Professor (Ed : Blue C.) The Endocrine Society Press.147-150

67. The American Dietetic Association, Nutrition Practise Guidelines for Gestational Diabetes Mellitus, Oct, 2001.
68. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; **30**: 251–60
69. Dornhost A, Frost, G, The Principles of Dietary Management of Gestational Diabetes: Reflection on Current Evidence, *J Hum Nutr Dietet* 2002; **15**: 145-56.
70. Langer O, Management of Gestational Diabetes: Pharmacologic Treatment Options and Glycemic Control, *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; **35**: 53-78.
71. Jovanovic L, Howard C, Pettitt D, Zisser H, Ospina P. Insulin Aspart Versus Regular Human Insulin in Basal/Bolus Therapy for Patients with Gestational Diabetes Mellitus: Safety and Efficacy, 41st Annual Meeting of *The European Association for The Study of Diabetes (EASD)* in Athens, Greece 2005: 12-15.
72. Clinical Practise Recommendations, ADA, Gestational Diabetes Mellitus-2002, *Diabetes Care* 2002; **25**: 94-6.
73. Clinical Practise Recommendations ADA, Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 2004; **27**: 88-90.
74. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1134-8.
75. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the FourthbInternational Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; **21**: 161-7.
76. US. Preventive Srvices Task force, Screening for Gestational Diabetes, In Guide to Clinical Preventive Services, 2nd Ed, *Office of Disease Prvention and Health Promotion*, Washington DC 1996, 193.
77. Cheung N.W, Helmink D, Gestational Diabetes The Significance of Persistent Fasting Hyperglycemia For The Subsequent Development of

Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2006; **20**: 21-25.

78. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 2005; **436**: 356–62.
79. Meigs JB et al. A Genome-Wide Scan for Loci Linked to Plasma Levels of Glucose and HbA1c in a Community-Based Sample of Caucasian Pedigrees. *Diabetes* 2002; **51**: 833–40
80. Duggirala R et al. Linkage of Type 2 Diabetes Mellitus and of Age at Onset to a Genetic Location on Chromosome 10q in Mexican Americans *The American Journal of Human Genetics,* 1998; **64**: 1127-40
81. Kenneth S. Polonsky M.D. Retinol-Binding Protein 4, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2006; **354**:2596-98
82. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2552–63.
83. McTernan PG et al. Retinol Binding Protein 4 and Pathogenesis of Diabetes *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2430–32.
84. Cabre A et al. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in type 2 diabetes *J. Intern Med.* 2007; **262**: 496-503
85. Janke J, Engeli S, Boschmann M, Adams F, Böhnke J, Luft FC, Sharma AM, Jordan J. Retinol-binding protein 4 in human obesity. *Diabetes* 2006; **55**: 2805-10.
86. Lee DC, Lee JW, Im JA Association of serum retinol binding protein 4 and insulin resistance in apparently healthy adolescents *Metabolism Clinical and Experimental* 2007; **56**: 327– 331
87. Stefan N, Hennige AM, Staiger H, Schleicher E, Fritsche A, Häring HU Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects: response to Broch et al. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1802-6.
88. Frey SK, Nagl B, Henze A, Raila J, Schlosser B, Berg T, Tepel M, Zidek W, Weickert MO, Pfeiffer AF, Schweigert FJ. Isoforms of retinol binding

protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis* 2008; **7**: 29.

89. Raila J, Henze A, Spranger J, Möhlig M, Pfeiffer AF, Schweigert J. Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2007; **72**: 505-11.
90. Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lossner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Serum levels of adipokine retinol-binding protein-4 in relation to renal function. Diabetes Care 2007; **30**: 2588-92.
91. Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile. *Diabetes Care* 1997; **20**: 1422-5.
92. Mazze RS, Krogh CL. Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment. *Mayo Clin Proc* 1992; **67**: 995-1002.
93. Phillips PJ, Jeffries B. Gestational diabetes-worth finding and actively treating. *Aust Fam Physician* 2006; **35**: 701-3.
94. Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50 gr oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1986; **68**: 362-5.
95. Ostlund I, Hanson U. Occurrence of gestational diabetes mellitus and the value of different screening indicators for the oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; **82**: 103-8.
96. Lappas M, Yee K, Permezel M, et al. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005; 186: 457-65.
97. Kanai M, Raz A, Goodman DS. Retinol-binding protein: the transport protein for vitamin A in human plasma. *J Clin Invest* 1968; **47**: 2025-44.
98. Goodman DS. Plasma retinol-binding protein. *Ann N Y Acad Sci* 1980; **348**: 378-90.
99. Hassink S, Balagopal PB. RBP4: from retinol transporter to biomarker? *J Pediatr* 2009; **154**: 5-7.

100. Monaco HL The transthyretin-retinol-binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1482**: 65-72

101. Kloting N, Graham TE, BerndtJ, Kralisch S, Kovacs P, Wason JC, Fasshauer M, Schon MR, Stunvoll M, Bluher M, Kahn BB. Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than insubcutaneous adipose tissue and is a marker of intra–abdominal fat mass. *Cell Metab* 2007; 6: 79-87

102. Tepper BJ, Kim YK, Shete V, Shabrova E, Quadro L. Serum retinol-binding protein 4 (RBP4) and retinol in a cohort of borderline obese women with and without gestational diabetes. *Clin Biochem* 2010; **43**: 320-3.

103. Khovidhunkit W, Pruksakorn P, Plengpanich W, Tharavanij T. Retinol-binding protein 4 is not associated with insulin resistance in pregnancy. *Metabolism* 2012; **61**: 65-9.

104. Ueland T, Dalsoren T, Voldner N, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. retinol-binding protein-4 is not strongly associated with insulin sensitivity in normal pregnancies european journal of endocrinogy 2008

105. Su YX, Hong J, Yan Q, Xu C, Gu WQ, Zhang YF, Shen CF, Chi ZN, Dai M, Xu M, Zhang YW, Liu QR, Li XY, Ning G, Wang WQ. Increased serum retinol-binding protein-4 levels in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2010; **36**: 470-5.

106. Chan TF, Chen HS, Chen YC, Lee CH, Chou FH, Chen IJ, Chen SY, Jong SB, Tsai EM. Increased serum retinol-binding protein 4 concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Reprod Sci* 2007;**14**: 169-74.

107. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Mirzaei K, Karimi F, Besharati A, Omidfar K, Larijani B. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus and risk of developing metabolic syndrome after pregnancy. *Reprod Sci* 2010; **17**: 196-201.

108. Kim SH, Choi HJ, Im JA. Retinol-binding protein 4 responses during an oral glucose tolerance testing in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2008; **391**: 123-5.

109. Kuzmicki M, Telejko B, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikolajuk A, Zwierz-Gugala D, Jelski W, Kolodziejczak M, Zonenberg A, Wilczynski J, Kretowski A, Gorska M, Szamatowicz J. Retinol-binding protein 4 in adipose and placental tissue of women with gestational diabetes. Gynecol Endocrinol 2011; **27**: 1065-9.

110. Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 3142-8.

111. Krzyzanowska K, Zemany L, Krugluger W, Schernthaner GH, Mittermayer F, Schnack C, Rahman R, Brix J, Kahn BB, Schernthaner G. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia* 2008; **51**: 1115-22.

112. Cho YM, Youn BS, Lee H, et al. Plasma retinol-binding protein 4 concentrations are elevated in humansubjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Dabetes care* 2006; **29**: 2457-61

113. Vaisbuch E, Romero R, Mazaki-Tovi S, et al. Retinol-binding protein 4 anovel association with early-onset preecllampsia. *J Perinat Med* 2010; **38**: 129-39.