



**T.C. Slık BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL VE PREGESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS OLAN GEBELERDE PLAZMA ASPROSİN
DÜZEYİNİN GEBELİK PROGZONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Özge DOGANAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GESTASYONEL VE PREGESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS OLAN GEBELERDE PLAZMA ASPROSİN
DÜZEYİNİN GEBELİK PROGZONU İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özge DOGANAY

Tez Danışmanı
Prof. Dr. İhsan ATEŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecinde tıbbi ve mesleki anlamda desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. İhsan Ateş'e ve desteğiyle yanımızda olan Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Zengin'e,

Kendisiyle çalışmaya başladığım ilk günden itibaren tezimin her aşamasında destekleriyle bana yardımcı olan grubumuzun eğitim sorumlusu sayın Doç. Dr. Emra Asfuroğlu Kalkan'a,

Asistanlık sürecinde çalışmaktan keyif aldığım, tez sürecimde bana yardımcı olan yakın zamanda uzmanlık eğitimini tamamlayan kıymetli çalışma arkadaşım Uzm. Dr. Ömer Çeri'ye,

Eğitimim için katkı sağlayan tüm hocalarıma ve asistanlık sürecinde beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve sağlık personeline,

Tüm hayatım boyunca desteklerini hissettiğim annem Aysel Doganay, babam Turgut Doganay'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge DOGANAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Prevelansı	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Diyabet Semptomları.....	8
2.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS	8
2.3. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	10
2.3.1. Tip 2 DM Komplikasyonları	12
2.4. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	13
2.5. PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS.....	15
2.6. MONOGENİK DİYABET SENDROMLARI.....	19
2.6.1. Neonatal Diyabet.....	19
2.6.2. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)	19
2.6.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet	21
2.7. DİYABET VE BİYOBELİRTEÇLER.....	22
2.7.1. Asprosin: Metabolik Hastalıklarda Yeni Bir Biyomarker.....	23
2.7.1.1. Diyabet ve Asprosin İlişkisi.....	24
2.7.1.2. Obezite ve Asprosin İlişkisi	26
2.7.1.3. PCOS ve Asprosin İlişkisi	27
2.7.1.4. Kardiyovasküler Hastalık ve Asprosin İlişkisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA ÖZELLİKLERİ	29
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. DİYABET DURUMUNA GÖRE DEĞİŞKENLERİN DURUMU	33
4.2. ASPROSİN DÜZEYİNİN GEBELİĞİN PROGNOZUNDAKİ DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ.....	35
4.3. ERKEN DOĞUM İLE ASPROSİN DÜZEYİ VE DİĞER DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ	36
4.4. ASPROSİNİN DİĞER SAYISAL DEĞİŞKENLERLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ.....	39
5. TARTIŞMA	41
5.1. KISITLAMALAR	45
6. SONUÇLAR	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9. EKLER.....	64
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	64

KISALTMALAR

%	: Yüzde
2HPG	: 2 saatlik plazma glukozu
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACOG	: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Birliği
ACS	: akut koroner sendromun
AGgRP	: Agouti İle İlgili Peptid
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
A1C	: Hemoglobin A1C
β	: Beta
cAMP-PKA	: Siklik adenosin monofosfat-Protein Kinaz A
C&C	: Carpenter ve Coustan
CFRD	: Kistik Fibrozla İlişkili Diyabet
CNS	: Kranial Sinir Sistemi
CVD	: Kardiyovasküler Hastalık
dL	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
EDIC	: Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi
FBN1	: Protein Fibrillin 1
fL	: Femtolitre
FPG	: Açlık Plazma Glukozu
g	: gram
GADA	: Glutamat Dekarboksilaz Antikoru
GAD65	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GCT	: Glikoz yükleme testidir
GCK	: Glukokinaz
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GGT	: Gama Glutamil Transferaz

GWAS	: T2DM'nin duyarlılık lokasyonları genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HAPO	: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları Çalışması
HbA1C	: Glukozillenmiş hemoglobin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HNF4A	: Hepatosit nükleer faktör 4 alfa
HNF1A	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 alfa
HOMA-IR	: İnsülin Direnci Testi
IADPSG	: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
IAA	: İnsülin Otoantikoru
IA-2	: Anti Tirozin Fosfataz Antikoru
IA-2β	: Anti Fogrin Antikoru
ICA	: Adacık Hücre Antikoru
IDDM1	: Kromozom 6 Üzerindeki HLA Bölgesi
IFG	: Bozulmuş Açlık Glikozunun
IGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
IGR	: Bozulmuş Glikoz Regülasyonu
IL-6	: İnterlökin-6
IOL	: Doğumun İndüksiyonu
IUGR	: İntrauterin Büyüme Geriliği
IR	: insülin Direnci
İKH	: İskemik kalp hastalığı
K-ATP kanalı	: Potasyum Duyarlı Adenozin Trifosfat Kanalı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
L	: Litre
LADA	: Yetişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LGA	: Gebelik Yaşına Göre Büyük
MCM veya MSC	: Mezenkimal Stromal Hücreler
Mg	: Miligram
MI	: Myokard Enfarktüs
Mmol	: Milimol
MODY	: Gençlerin Olgunluk Başlangıçlı Diyabeti

MS	: Milattan Sonra
MSG	: Monosodyum Glutamat
µg	: Mikrogram
ng	: Nanogram
NGR	: Normal glikoz regülasyonu
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
NDM	: Neonatal Diyabet
NICE	: Ulusal Sağlık ve Bakım Üstünlüğü Enstitüsü
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
nM	: Nanometre
NPS	: Neonatal Progeroid Sendromu
nT2DM	: Yeni Teşhis Edilen Tip 2 Diyabet
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OLFR734	: Olfaktör Reseptör 734
UAP	: Kararsız Anjina Pektoris
U	: Ünite
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PERT	: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisinin
PG	: Plazma Glukozu
pg	: picogram
PGDM	: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
POMC	: Proopiomelanokortin
RCAD	: Renal Kist ve Diyabet sendromu
RDS	: Solunum Sıkıntısı
STZ	: Streptozotosin
T1D veya T1DM	: Tip 1 Diyabet
T2D veya T2DM	: Tip 2 Diyabet
TG	: Trigliserit
TNF-a	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri.....	6
Tablo 2.	Diyabetin teşhisi için pozitif iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi için IADPSG ve ADA kriterleri	7
Tablo 3.	Gestasyonel diyabetin taranması ve teşhis için ACOG iki adımlı yaklaşım.....	8
Tablo 4.	Gebelerin Özellikleri (N=124)	32
Tablo 5.	Diyabet durumuna göre değişkenlerin durumu	34
Tablo 6.	Asprosinin Kategorik Değişkenlerle İlişkisinin İncelenmesi	35
Tablo 7.	Erken Doğumu Öngören Asprosin Düzeyi ROC Analizi Sonuçları.....	36
Tablo 8.	Erken Doğum İle Diğer Değişkenlerin İlişkisinin İncelenmesi.....	37
Tablo 9.	Erken Doğum İle İlişkili Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi	38
Tablo 10.	Tüm Gebelerde Asprosinin Diğer Sayısal Değişkenlerle Korelasyonunun İncelenmesi	39
Tablo 11.	Diyabet Durumuna Göre Asprosinin Diğer Sayısal Değişkenlerle Korelasyonunun İncelenmesi	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Erken Doğumu Öngören Asprosin Düzeyi	36
---	----



ÖZET

Amaç: Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisini öngörmeye çalışmak ve konuyla ilgili sınırlı literatüre katkı yapmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kadın doğum polikliniği ve iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve/veya serviste takip edilen 18 yaş ve üzeri pregestasyonel diyabeti olan, gestasyonel diyabeti olan ve diyabeti olmayan gebeler dahil edildi. 18 yaşından küçük bireyler, kronik inflamatuvar hastalığı olan gebeler, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalığı olan, aktif enfeksiyon durumu ve beden kitle indeksi 40'tan büyük olan gebeler dahil edilmedi.

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kadın doğum ve iç hastalıkları polikliniğe başvuran ve/veya servis takibi olan gebeler prospektif olarak tarandı ve çalışmaya uygun 124 hasta dahil edildi. Gebelik prognozu olarak erken doğum, sezaryen, fetal makrozomi, intrauterin gelişim geriliği, polihidroamnios, oligohidroamnios, preeklampsi, eklampsi ve diyabetik ketoasidoz, abortus, fetal exitus, maternal exitus değerlendirildi. Hastalarda poliklinik/servis takiplerinde rutinde bakılan tam kan sayımı, AKŞ(açlık kan şekeri), ALT(alanin aminotransferaz), AST(aspartat aminotransferaz), ALP(alkalin fosfataz), GGT(gama glutamil transferaz), total bilirubin, direkt bilirubin, üre, kreatinin, spot idrar mikroalbumin/kreatin, HbA1C, OGTT testinin yanısıra tarafımızca temin edilen asprosin kiti düzeyi çalışıldı. Gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 124 hasta dahil edildi, bu hastaların 57 tanesi gestasyonel diyabeti olan(%46), 26 tanesi pregestasyonel diyabeti olan gebe(%21), 41 tanesi sağlıklı gebeden(%33,1) oluşmaktaydı. Çalışmanın istatistiksel analizi sonucunda asprosin düzeylerinde, pregestasyonel diyabette ve erken doğum varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik saptandı ($p=0.002$ & $p=0.02$, sırasıyla). Gebelik öncesi obezite, gebelik sırasında obezite, yoğun bakım yatışı, fetal makrozomi, intrauterin büyüme geriliği, sezaryen doğum, polihidramniyos, oligohidramniyos ve preeklampsi ile asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak

anlamli farklilik gorulmedi. Asprosin duzeyi ile yas, gebelik haftasi, BMI, AKS, HbA1C, ure, kreatinin, Alanin aminotransferaz, Aspartat aminotransferaz, Alkalen Fosfataz, Gama Glutamil Transferaz, total bilirubin, hemogloblin, hematokrit, MCV, beyaz kure, trombosit, spot idrar mikroalbumin/kreatin arasinda istatistiksel olarak anlamli iliski saptanmadı.

Erken dogum gorulen gebelerin asprosin duzeyleri istatistiksel olarak anlamli sekilde daha yuksekti ($p=0.02$). Erken dogum gorulenlerde aynı zamanda yogun bakım yatışı ve intrauterin buyume geriligi de istatistiksel olarak anlamli sekilde fazla oranda saptandı ($p<0.001$ & $p<0.001$). Erken dogum ihtimalini diger degiskenlerden bagimsiz sekilde etkileyen degiskenleri saptamak için yaşa ek olarak $p<0.10$ olan degiskenler modele dahil edilerek binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Erken dogum ihtimalini, artan her bir gebelik haftasi artışı %19 azaltırken (OR: 0.81, %95 GA 0.69-0.95), pregestasyonel diyabet varligi (normal gebelige gore) 7.5 kat arttırmaktaydı (OR: 7.53, %95 GA 1.57-36.10)

Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde; erken dogum, yogun bakım yatışı ve intrauterin buyume geriligi istatistiksel olarak anlamli sekilde daha yuksek oranda gorulmekteydi ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.004$, sirasiyla). Pregestasyonel diyabeti olanlarda normal gebelik yasayanlara ve gestasyonel diyabeti olanlara gore erken dogum ihtimali istatistiksel olarak anlamli sekilde daha yuksek olarak goruldu ($p<0.001$).

Sezaryen dogum ve polihidramniyos normal gebelik yasayan gebelerde istatistiksel olarak anlamli sekilde daha az oranda goruldu ($p=0.002$ & $p=0.01$, sirasiyla). Açlık kan sekeri normal gebelik yasayan grupta diger gruplara gore istatistiksel olarak anlamli sekilde daha dusuktu ($p<0.001$).

Erken dogumu ongorebilecek asprosin duzeyi kesim noktasini saptayabilmek için ROC analizi yapıldı. Kesim noktası degeri 0.865 (ng/mL) olarak saptandı. (Eğri altında kalan alan 0.636, %95 guven araligi 0.519-0.754 ve $p=0.02$ idi.)

Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre serum asprosin duzeylerinde, pregestasyonel diyabette ve erken dogum varligında istatistiksel olarak anlamli sekilde yukseklik gorulmekteydi. Pregestasyonel diyabeti olanlarda normal gebelik yasayanlara ve gestasyonel diyabeti olanlara gore erken dogum ihtimali istatistiksel

olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak görüldü. Erken doğum görülenlerde aynı zamanda yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği de istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla oranda saptandı.

Çalışmamızda pregestasyonel diyabeti olan gebelerde erken doğumu öngörebilecek asprosin düzeyi kesim noktasını saptayabilmek için ROC analizi yapıldı ve kesim noktası değeri 0.865 ng/mL olarak saptandı. Çalışmamızın sonucuna göre serum asprosin düzeyi pregestasyonel dm olan hastalarda erken doğum riskini öngörüyor olabilir fakat bulgularımızı teyit etmemiz için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, Pregestasyonel Diyabet, Asprosin, Biyobelirteç, Gebelik Komplikasyonları

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to predict the relationship between plasma asprosin levels and pregnancy prognosis in pregnant women with gestational and pregestational diabetes mellitus, and to contribute to the limited literature on this subject.

Materials and Methods: Pregnant women aged 18 years and older with pregestational diabetes, gestational diabetes and non-diabetes who were admitted to the obstetrics outpatient clinic and internal medicine outpatient clinic of Ankara Bilkent City Hospital and/or followed up in the ward were included in the study. Individuals younger than 18 years of age, pregnant women with chronic inflammatory diseases, pregnant women with polycystic ovary syndrome, cardiovascular disease, active infection status and body mass index greater than 40 were not included. Pregnant women who applied to the obstetrics and gynecology outpatient clinic of Ankara Bilkent City Hospital and/or had service follow-up were prospectively screened and 124 eligible patients were included in the study. Preterm birth, cesarean section, fetal macrosomia, intrauterine growth retardation, polyhydramnios, oligohydramnios, preeclampsia, eclampsia and diabetic ketoacidosis, abortion, fetal exitus, maternal exitus were evaluated as pregnancy prognosis. In addition to the complete blood count, FBS (fasting blood glucose), ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), ALP (alkaline phosphatase), GGT (gamma glutamyl transferase), total bilirubin, direct bilirubin, urea, creatinine, spot urine microalbumin/creatinine, HbA1C, OGTT test, which are routinely examined during the outpatient clinic/service follow-up, the level of the asprosin kit provided by us was studied. The relationship between plasma asprosin levels and pregnancy prognosis in pregnant women with gestational and pregestational diabetes mellitus was investigated.

Results: A total of 124 patients were included in the study, 57 of whom were pregnant with gestational diabetes (46%), 26 of whom were pregnant with pregestational diabetes (21%), and 41 of whom were healthy pregnant women (33.1%). As a result of the statistical analysis of the study, asprosin levels were

statistically significantly elevated in pregestational diabetes and preterm birth ($p=0.002$ & $p=0.02$, respectively) There was no statistically significant difference between pre-pregnancy obesity, obesity during pregnancy, intensive care unit hospitalization, fetal macrosomia, intrauterine growth retardation, cesarean delivery, polyhydramnios, oligohydramnios, preeclampsia and asprosin levels. There was no statistically significant relationship between asprosin levels and age, gestational age, BMI, FBS, HbA1C, urea, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, total bilirubin, hemoglobin, hematocrit, MCV, white blood cell, platelet, spot urine microalbumin/creatinine.

Asprosin levels were statistically significantly higher in pregnant women with preterm birth ($p=0.02$). Intensive care unit hospitalization and intrauterine growth retardation were also statistically significantly higher in patients with preterm birth ($p<0.001$ & $p<0.001$). In order to determine the variables that affect the probability of preterm birth independently of other variables, binary logistic regression analysis was performed by including variables with $p<0.10$ in addition to age. Each gestational week increase in the probability of preterm birth decreased by 19% (OR: 0.81, 95% CI 0.69-0.95), while the presence of pregestational diabetes increased 7.5-fold (OR: 7.53, 95% CI 1.57-36.10)

In pregnant women with pregestational diabetes; Preterm birth, intensive care unit hospitalization and intrauterine growth retardation were statistically significantly higher ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.004$, respectively). Patients with pregestational diabetes had a statistically significantly higher probability of preterm birth than those with normal pregnancy and gestational diabetes ($p<0.001$).

Cesarean delivery and polyhydramnios were statistically significantly less common in pregnant women with normal pregnancies ($p=0.002$ & $p=0.01$, respectively). Fasting blood glucose was statistically significantly lower in the group with normal pregnancy compared to the other groups ($p<0.001$).

ROC analysis was performed to determine the cut-off point of asprosin level that could predict preterm birth. The cut-off point value was 0.865 (ng/mL). (The area under the curve was 0.636, the 95% confidence interval was 0.519-0.754, and $p=0.02$.)

Conclusion: According to the results of our study, serum asprosin levels were statistically significantly higher in pregestational diabetes and preterm birth. Patients with pregestational diabetes had a statistically significantly higher probability of preterm birth than those with normal pregnancies and those with gestational diabetes. Intensive care unit hospitalization and intrauterine growth retardation were also statistically significantly higher in patients with preterm birth.

In our study, ROC analysis was performed to determine the cut-off point of asprosin level that could predict preterm birth in pregnant women with pregestational diabetes, and the cut-off point value was determined as 0.865 ng/mL. According to the results of our study, serum asprosin levels may predict the risk of preterm birth in patients with pregestational DM, but studies in larger patient populations are needed to confirm our findings.

Key Words: Gestational Diabetes Mellitus, Pregestational Diabetes, Asprosin, Biomarker, Pregnancy Complications

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet; insülin direnci, beta hücre disfonksiyonu veya her ikisi ile ilişkili mutlak veya göreceli insülin eksikliğinden kaynaklanan yüksek kan glukoz seviyeleri ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Klasik olarak erken başlangıçlı otoimmün (tip 1 diyabet veya T1D) ve geç başlangıçlı otoimmün olmayan form (tip 2 diyabet veya T2D) olarak ikiye ayrılrsa da, ek olarak monogenik diyabet (örn: MODY (gençlerde görülen erişkin tip diyabet) veya neonatal diyabet), gestasyonel diyabet ve erişkinde geç başlangıçlı otoimmün form (yetişkinlerde latent otoimmün diyabet veya LADA) gibi klinik olarak tanınabilen alt tipler mevcuttur [1].

Antik çağlardan beri bilinen bir hastalık olan Diabetes Mellitus, MS 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus tarafından ilk doğru tanımı yapılmış ve diyabet terimi bu dönemde türetilmiştir. Thomas Willis 17. yüzyılda, idrarın aşırı tatlı tadını ifade etmek amacıyla hastalığa "mellitus" terimini eklemiştir. 1889'da Oskar Minkowski ve Joseph Von Mering, bir köpeğin pankreasını çıkarıp ciddi ve ölümcül diyabet oluşturma konusundaki ünlü deneylerini gerçekleştirmişlerdir. 1921'de Frederick Banting ve Charles Best, Minkowski ve Mering'in deneyini genişleterek insülini pankreas adacıklarından izole edip tip 1 diyabet hastalarına uygulayarak milyonlarca kişinin hayatını kurtarmış ve diyabet tedavisinde yeni bir çağ başlatmışlardır [2].

Diyabet çoğu zaman böbrekler, kalp-damar sistemi, retina, sinir sistemi ve karaciğer gibi dokularda birçok komplikasyona neden olmaktadır. Bu patolojilerin semptomları ve belirtileri oldukça iyi tanımlanmış olmasına rağmen, altta yatan moleküler mekanizmalar hala belirsizliğini korumakta. Bu nedenle mevcut tedaviler her zaman etkili olamamaktadır. Diyabetik komplikasyonlara yol açan olağan şüpheli hiperglisemi olacaktır; ancak çalışmalar sıkı kan şekeri kontrolünün bu patolojilerin ilerlemesini her zaman engellemediğini gösteriyor [3].

Gebelikte en sık görülen tıbbi bozukluk olan gestasyonel diyabet, gebelikte başlayan veya ilk tanısı gebelikte konulan ve hiperglisemi ile sonuçlanan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır. Gestasyonel diyabet, artan gebelik komplikasyonları, anne ve bebek için uzun vadeli metabolik risklerle ilişkilidir [4]. Gestasyonel diyabet ilk kez Almanya'da Bennewitz tarafından 1824'te tanımlandı [5].

GDM(gestasyonel diyabetes mellitus) için risk faktörleri arasında aşırı kilo ve obezite, ileri anne yaşı, aile öyküsü yer alır [6]. Gebelikte diyabetin maternal komplikasyonları; preeklampsi, erken doğum, polihidramnios, artmış operatif doğum ve artmış enfektif morbidite gibi obstetrik komplikasyonları içerir. Ayrıca, aşikar/pregestasyonel diyabetli gebeliklerde hipoglisemi, retinopatinin kötüleşmesi, nefropati ve diyabetik ketoasidoz gibi diyabetle ilişkili komplikasyonlar da görülebilir [7]. Fetal veya neonatal sonuçlar; ölü doğum, neonatal ölüm, konjenital malformasyon, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, makrozomi, gebelik haftasına göre büyük, gebelik haftasına göre küçük, neonatal sarılık, neonatal hipoglisemi, solunum sıkıntısı sendromu, düşük Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakıma yatırılır [8].

Diyabet kontrolü ve yönetimine ilişkin yenilikçi terapötik çalışmalar sürekli olarak yürütülmektedir. Asprosin, protein fibrillin 1 (FBN1 geni) tarafından kodlanan, açlık koşullarında beyaz yağ dokusundan 5-10 nM düzeylerinde salgılanan, hücre zarı reseptörleri aracılığıyla karaciğere etki eden ve G protein cAMP-PKA yolunu aktive eden, yeni keşfedilen bir hormondur. Hipoglisemide telafi edici mekanizma olarak ve açlık sırasında asprosin sekresyonu artar [9].

Literatürdeki bazı çalışmalar sonucunda asprosin düzeyinin, T2DM'li(Tip 2 Diyabetes Mellitus) ve glukoz regülasyonu bozulmuş hastalarda sağlıklı deneklere göre daha yüksek saptandığı görülmüş. Buna göre asprosin aktivitesinin zayıflatılması veya asprosinin tüketilmesi, T2DM ve obezitenin tedavisinde yeni bir terapötik yenilik olarak hizmet edebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle asprosin, diyabet yönetiminde gelecekteki tedavinin hedefi için bir yol gösterici olarak görev görebilir [9].

Asprosin düzeyinin gestasyonel diyabeti olan hastalarda diğer hastalara kıyasla daha fazla arttığını düşünüyoruz. Bu bulgunun da bize gebeliğin prognozu ile ilgili bilgi vereceğini öngörüyoruz. Çalışmamızda gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanımı ve Sınıflandırılması

Diyabet, hiperglisemi ile ilişkilendirilen metabolik bir hastalıktır ve insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanabilir. Diyabet gelişiminde farklı patojenik süreçler rol oynar, bu süreçlerin arasında pankreasın β -hücrelerinin otoimmün yıkımı ve bunun sonucunda gelişen insülin eksikliği ile insülin etkisine direnç gelişen anormallikler yer alır [10].

Bu hastalık grubu klinik olarak 4 farklı türe ayrılabilir:

1. Pankreastaki otoimmün beta hücresi hasarından kaynaklanan ve insülin üretiminin tamamen yokluğu ile karakterize edilen tip 1;
2. Tip 2, insülin etkisine karşı anormal derecede artan bir direnç olduğunda ve vücut direnci yenmek için yeterli insülin üretilmediğinde gelişir;
3. Gebelik sırasında bazı kadınları etkileyen bir tür glukoz intoleransı olan gebelik diyabeti;
4. Beta hücresi işlevindeki veya insülin etkisindeki belirli genetik kusurların, pankreas hastalıklarının veya ilaçların veya kimyasalların neden olduğu bir grup başka diyabet türü [11].

2.1.2. Prevelansı

2017 yılında dünya çapında 451 milyon (18-99 yaş arası) diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Bu rakamların 2045 yılına kadar 693 milyona çıkması bekleniyordu. Diyabetle yaşayan kişilerin neredeyse yarısının (%49,7) tanı almadığı tahmin ediliyordu. Ayrıca, tahminen 374 milyon kişinin bozulmuş glikoz toleransı (IGT) olduğu ve kadınların yaklaşık 21,3 milyon canlı doğumunun, hamilelikte bir hiperglisemiden etkilendiği tahmin edilmektedir [12].

2021'de dünya çapında diyabetle yaşayan 529 milyon (%95 belirsizlik aralığı 500-564) kişi vardı ve küresel yaşa standardize edilmiş toplam diyabet prevalansı %6,1 (5,8-6,5) idi. Yaşa göre standardize edilmiş en yüksek oranlar Kuzey Afrika ve Orta

Doğu'da (%9,3 [8,7–9,9]) ve bölgesel düzeyde Okyanusya'da %12,3([11,5-13,0]) gözlemlendi. Katar, ulusal olarak 75-79 yaş arası bireylerde %76,1 (73,1-79,5) ile dünyanın yaşa özel diyabet prevalansının en yüksek olduğu ülke oldu. Toplam diyabet prevalansı (özellikle yaşlı yetişkinler arasında) esas olarak tip 2 diyabeti yansıtmaktadır; 2021'de diyabet vakalarının %96'sını (95.1-96.8) oluşturmuştur [13].

2.1.3. Tanı Kriterleri

A) Tip 1 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tip 1 Diyabet (T1D), pankreas β hücrelerinin T hücresi aracılı yıkımı ile karakterize edilen, insülin sentezi ve sekresyonunun eksikliği ile sonuçlanan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden çok faktörlü bir otoimmün bozukluktur [14].

Tip 1 diyabetin diğer diyabet türlerinden tam olarak ayırt edilmesi klinik özelliklerle mümkün olmasa da düşük C-peptid konsantrasyonu, klinik tanıdan sonra üç yıl süren takiplerde faydalı olabilir. Bu durum, endojen insülin eksikliğinin belirgin bir göstergesi olarak kabul edilir ve tedavi planlamasında yol gösterici nitelik taşır [15].

Yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli kişilerin %90'ından fazlasında insülin, glutamat dekarboksilaz, adacık antijeni 2, çinko taşıyıcı 8 ve tetraspanin-7 dahil olmak üzere spesifik beta hücre proteinlerine karşı ölçülebilir antikorlar bulunur [16]. Tek bir otoantikoru olan çoğu insan tip 1 diyabete ilerlemez, ancak çocuklarda iki veya daha fazla serum otoantikorunun varlığına bağlı serokonversiyon, 18 yaşına gelindiğinde %84 oranında klinik tip 1 diyabet riskiyle ilişkilidir [17].

B) Tip 2 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Derneği, 45 yaş ve üzeri hastalarda veya 45 yaş altı majör risk faktörleri olan hastalarda her yıl tip 2 diyabet taraması yapılmasını önermektedir [18].

DM(diabetes mellitus) tanısı aşağıdaki kriterlere dayanmaktadır.

- AKŞ(açlık kan şekeri) konsantrasyonu ≥ 126 mg/dL (8 saatlik gece açlığı sonrasında) veya

- En az 8 saatlik gece boyu oruçtan sonra 75 g oral glukoz alımından 2 saat sonra plazma glukoz (PG) konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL veya
- Hiperglisemi semptomları (örneğin poliüri, polidipsi, polifaji) ve rastgele (açlık olmadan) PG konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL veya
- A1C(hemoglobin A1C) düzeyi $\geq 6,5$

DM teşhisi koymak için gerekli olan şey, ya aynı örnekten alınan 2 anormal test sonucu ya da farklı günlerde alınan örneklerden elde edilen 2 anormal test sonucudur. Ancak, DM semptomlarının varlığında açlık olmadan rastgele ölçülen glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması DM tanısını doğrular [19].

Glukoz ve A1C'nin laboratuvar ölçümlerine yönelik güncellenmiş bir değerlendirme, A1C testlerinin doğruluğunun ve güvenilirliğinin en az glukoz testlerinkine denk olduğunu ortaya koymaktadır. Glukozun ölçümü çoğu klinisyenin düşündüğünden daha az doğru ve kesindir [20].

75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT), diyabet tanısı koymada açlık plazma glukozundan (FPG) daha duyarlı ve biraz daha spesifik olsa da, tekrarlanabilirliği zayıftır ve pratikte uygulanması zordur. Kullanım kolaylığı, hastalar tarafından kabul edilebilirliği ve düşük maliyeti nedeniyle FPG tercih edilen tanı testi olmuştur [21].

Diyabeti teşhis etmek için şu anda mevcut olan üç farklı testten (A1C, FPG ve 2HPG(2 saatlik plazma glukozu)) hangisi kullanılırsa kullanılsın, hem başlangıç hem de doğrulama testi aynı testle yapılmalıdır. Üç test birbiriyle tamamen uyumlu olmadığından, farklı testlerin kullanılması karışıklığa yol açabilir [22].

Prediyabet, bozulmuş açlık glukozunun (IFG) (100 ila 125 mg/dL) ve bozulmuş glukoz toleransının (IGT) varlığıyla tanımlanır. Bozulmuş glukoz toleransı, 75 g glukoz alımından 2 saat sonra 140 ila 199 mg/dl arasında bir PG değeridir. A1C değeri %5,7 ila %6,4 arasındadır [19]. "Prediyabet" gelecekte diyabet gelişimi açısından nispeten yüksek riske işaret eder [23].

Tablo 1. Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri [19]

Normal	Prediyabet	Diyabet
AKŞ(açlık kan şekeri) <100 mg/dL	IFG(Bozulmuş açlık glukozu) APG (açlık plazma glikozu) ≥100 ila 125 mg/dL	AKŞ ≥126 mg/dL
2 saatlik PG(plazma glukozu) <140 mg/dL	IGT(bozulmuş glukoz toleransı) 2 saatlik PG: 140 ila 199 mg/dL	-2 saatlik PG(plazma glikozu) ≥200 mg/dL -Rastgele PG ≥200 mg/dL + semptomlar
A1C (hemoglobin A1c) <%5,5	%5,7 ila %6,4 prediyabet taraması için (a)	≥%6,5 İkincil ^b

a prediyabetin yalnızca taranması için kullanılmalıdır. IFG veya IGT olarak ortaya çıkabilen prediyabet tanısı glukoz testi ile doğrulanmalıdır.

^b Diabetes Mellitus (DM) tanısı için glukoz kriterleri (örn. AKŞ veya 75 g oral glukoz yüklemesinden sonra 2 saatlik glukoz) tercih edilir. DM tanısını doğrulamak için PG veya A1C ölçümü farklı bir günde tekrarlanmalıdır. Aynı numuneden alınan iki anormal test sonucu DM tanısını doğrular. DM semptomlarının varlığında glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL olduğunda doğrulanmasına gerek yoktur [19].

C) Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Dünya çapında gestasyonel diabetes mellitus için standart tanı testleri arasında, açlık glukoz konsantrasyonu testleri, 24-28. haftalarda uygulanan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glukoz yükleme testi (GCT) bulunmaktadır [24].

1964 yılında, O'Sullivan ve Mahan, gebelik diyabeti (GDM) teşhisi koymak için gebelik döneminde 100 gram 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında elde edilen glukoz değerlerinin kullanılmasını önerdiler. Bu önemli çalışmada, hamileliğin ikinci veya üçüncü trimesterindeki 752 kadına 100 g, 3 saatlik OGTT uygulandı. O'Sullivan ve Mahan'ın çalışmalarını takip eden yıllarda, çoğu laboratuvar kan şekeri düzeylerini analiz etmek için venöz tam kan yerine plazma veya serum örneklerini kullanmaya başladı. Bu nedenle, 1979'da Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), teşhis eşiklerinin uyumlu olması için yukarı yönlü (~%15 oranında) ayarlanmasını önerdi. Ortaya çıkan değerler, Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından GDM için tanısal sınırlar olarak 1999 yılına kadar önerildi [25].

Hem Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) hem de Carpenter ve Coustan (C&C) kriterleri, 50 gram glukoz yükleme testi sonrası kan şekeri seviyesinin ≥130 ila 140 mg/dl arasında olması durumunda, 100 gram 3 saatlik OGTT testinin gerekliliğine

işaret etmektedir. Bu kombinasyon, ADA tarafından 2010 yılına kadar önerildiği gibi GDM için iki adımlı bir teşhis yaklaşımı oluşturmaktadır. 2011 yılından bu yana ADA, IADPSG (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği) tarafından yeni kriterleri onaylamış olup, 75 g 2 saatlik OGTT kullanılarak tek adımlı bir yaklaşım önerilmiştir [26]. Öte yandan, Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Birliği (ACOG) [27] ve Ulusal Sağlık Enstitüsü [28] hala başlangıç aşamasında geleneksel “2 adımlı yaklaşımı” önermektedir.

GDM teşhisi için tek adımlı veya iki adımlı yaklaşım önerilmektedir.

- Tek adımlı yaklaşım, ≥ 8 saatlik açlıktan sonra 2 saatlik 75 g oral glukoz tolerans testini (OGTT) kullanır ve bir veya daha fazla FPG ≥ 92 mg/dL, 1 saatlik PG ≥ 180 mg/dL, 2 saatlik PG ≥ 153 mg/dL tanısal kesim değerleri içerir.
- İki aşamalı yaklaşımda, aç karnına 1 saatlik 50 g glukoz yükleme testi kullanılır. PG tarama eşiği ≥ 130 veya 140 mg/dL olanlarda tarama testi pozitifdir. Tarama testi pozitif olan kadınlarda, tanı için 3 saatlik 100 g OGTT kullanılır. 2 veya daha fazla yüksek glukoz eşiğinin saptanması tanıyı destekler. PG testi ile: AKŞ ≥ 95 mg/dL, 1 saatlik ≥ 180 mg/dL, 2- saat ≥ 155 mg/dL, 3 saat ≥ 140 mg/dL [19].

Tablo 2. Diyabetin teşhisi için pozitif iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi için IADPSG ve ADA kriterleri [29]

75 gram iki saatlik oral glukoz tolerans testi eşikleri	
Açlık	92 mg/dL (5,1 mmol/L)
1.saat	180 mg/dL (10 mmol/L)
2.saat	153 mg/dL (8,5 mmol/mol)

Gestasyonel diyabet tanısı, 24-28. gebelik haftalarında, plazma glukoz değerinin ≥ 1 veya bu eşik değerlerin üzerinde olması durumunda konulur.

Tablo 3. Gestasyonel diyabetin taranması ve teşhis için ACOG iki adımlı yaklaşım [30]

1. ADIM
1. Herhangi bir saatte 50 gram oral glukoz solüsyonu verilir.
2. Uygulamadan bir saat sonra kan glukoz konsantrasyonu ölçülür.
3. Glikoz ≥ 135 mg/dL (7,5 mmol/L) veya ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L) yüksek ise 100 gramlık oral glukoz tolerans testinin uygulanmasını gerektirir.*
2. ADIM
1. Açlık kan glukoz konsantrasyonu ölçülür.
2. 100 gram oral glikoz solüsyonu verilir.
3. Uygulamadan bir, iki ve üç saat sonra venöz plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçülür.
4. İki veya daha fazla zaman noktasında yüksek glikoz konsantrasyonları GDM tanısını destekler (Carpenter ve Coustan eşikleri veya Ulusal Diyabet Veri Grubu eşikleri kullanılabilir).

ACOG: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji; GDM: gebelik diyabeti.

* Bazı uzmanlar 130 mg/dL (7,2 mmol/L) eşik değeri kullanır.

2.1.4. Diyabet Semptomları

Diyabetin tipik belirtileri arasında çok idrara çıkma, aşırı susama, ağız kuruluğu, aniden kilo kaybı ve bazı durumlarda aşırı yeme yer alır. Ayrıca, sürekli yüksek kan şekere bağlı büyümenin bozulması ve bazı enfeksiyonlara karşı artmış hassasiyet de görülebilir [31].

2.2. TİP 1 DİABETES MELLİTUS

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile ortaya çıkan ve mutlak insülin eksikliği ile sonuçlanan karmaşık bir hastalıktır. Çoğu vakada, tip 1 diyabet beta hücrelerinin otoimmün yıkımına (tip 1a) bağlı olarak ortaya çıkar, ancak bazı vakalarda beta hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya işlevsizliğiyle ilişkilidir (tip 1b). Tip 1 diyabet, dünya genelindeki diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur [32].

İmmün aracılı diyabet: Bu tip diyabet, diyabet hastalarının yalnızca %5-10'u tarafından oluşturulur ve önceden beri insüline bağımlı diyabet, tip I diyabet veya genç başlangıçlı diyabet olarak bilinmektedir. Bu tip diyabet, β -hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımı sonucunda ortaya çıkar. β hücresinin immün yıkımının belirteçleri

arasında adacık hücresi otoantikorları, insüline karşı otoantikorlar, glutamik asit dekarboksilaz'a (GAD65) karşı otoantikorlar, tirozin fosfatazlar IA-2 (Anti Tirozin Fosfataz Antikoru) ve IA-2 β (Anti Fogrin Antikoru)'ya karşı otoantikorlar yer alır [33].

İdiopatik diyabet: Tip 1 diyabetin bazı formlarının bilinen bir etiyolojisi yoktur. Diyabetin bu formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır, β -hücresi otoimmünitesi için immünolojik kanıtlardan yoksundur ve HLA(insan lökosit antijeni) ile ilişkili değildir [33]. Bu gruptaki bireylerin bir alt kümesi, gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY) gibi monogenik diyabet formlarına sahiptir [34].

Birçok araştırma makalesine göre, tip 1 diyabetin etiyolojisi, insülin salgılayan pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ilişkilidir. Tip 1 diyabetin semptomatik başlangıcında, pankreas adacıklarını etkileyen uzun süreli bir inflamatuvar infiltrasyonun varlığı gözlemlenir ve bu durum önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir [35]. Bir başka yaygın inanış ise uzun süreli rahatsızlığı olan bireylerde pankreasın insülin üreten hücrelerini kaybettiği ve β hücrelerinin bir daha oluşturulamayacağıdır [36]. Diyabetin patojenik süreci hakkında elde ettiğimiz çoğu bilgi, bu hastalığa sahip olan kişilerin pankreas örnekleri, serum ve periferik kan lenfositlerinin analizine dayanmaktadır. Yapılan araştırmalar, kemik iliği ve timus gibi bileşenlerdeki çeşitli fonksiyonel kusurların, bağışıklık sistemi ve β hücrelerinde Tip 1 diyabetin patofizyolojisine gözle görülür şekilde katkıda bulunduğunu belirtmektedir [37, 38].

Tip 1 ve tip 2 diyabet arasındaki temel ayırt edici özellik, β hücreli otoantijenlere karşı otoantikorların varlığıdır. Yeni teşhis edilen tip 1 diyabetli bireylerin %90'ından fazlasında hastalığın başlangıcında glutamat dekarboksilaz, adacık antijeni-2, insüline karşı ve çinko taşıyıcı-8'e karşı otoantikorlardan bir veya daha fazlası bulunur [39]. Adacık otoantikorları çeyrek yüzyıldan fazla bir süredir tip 1 diyabetle ilişkilendirilmektedir [40, 41]. Diyabetin klinik başlangıcından önce adacık hücre antikollarının (ICA) saptanması, hastalık prodromu için kanıt sağladı ve bu antikolların hastalık tahmininde kullanılmasına izin verdi [42, 43].

Tip 1 diyabet genellikle çocukların ve genç yetişkinlerin hastalığı olarak kabul edilir. Genç yaşta ortaya çıkan tip 1 diyabet için genetik yatkınlık net bir şekilde

tanımlanmıştır ve bu durum tip 2 diyabete yatkınlık oluşturmaz [44]. Tip 1 diyabetli çocuklarda sıkça poliüri, aşırı su içme isteği ve kilo kaybı belirtileri gözlemlenir; yaklaşık üçte birinde diyabetik ketoasidoz mevcuttur [45].

Yaş, cinsiyet, ırk, genotip, coğrafi konum, mevsimsellik gibi T1D gelişimi için çeşitli risk faktörleri mevcuttur [33]. Çoğu otoimmün bozukluk orantısız bir şekilde kadınları etkilerken, tip 1 diyabet erkek çocuklarda ve erkeklerde biraz daha yaygındır [46]. Kromozom 6 üzerindeki HLA bölgesi (yani *IDDM1* lokusu), tip 1 diyabet riskine yol açan genetik yatkınlığın belki de yarısını sağladığı öngörülmekte [47]. Sonbahar ve kış aylarında daha fazla vaka tespit edilirken, ilkbaharda doğan çocukların tip 1 diyabet olma riski daha yüksek olasılıkla ilişkilendiriliyor [48, 49].

Şeker hastalığının mikrovasküler komplikasyonları genellikle retinopati, nöropati ve nefropati ile ilişkilidir, ancak aynı zamanda bilişsel fonksiyonları, kalbi ve diğer organları da etkileyebilir. Mikrovasküler hastalık için ana risk faktörü olan hiperglisemi, tip 1 diyabetin makrovasküler komplikasyonları arasında kalp, periferik arterler ve beyinde ateroskleroz ve tromboz gelişimine neden olabilir. Sıkı kan şekeri kontrolünün mikrovasküler komplikasyon riskinde azalma sağladığına dair kanıtlar bulunmasına rağmen, kardiyovasküler komplikasyon riskinin benzer şekilde azaldığı görünmemektedir [50].

Diyabet Müdahaleleri ve Komplikasyonları Epidemiyolojisi (EDIC) çalışması, diyabetli katılımcıların uzun vadeli takibinde, yoğun diyabet tedavisinin kardiyovasküler olay riskini %42 oranında azalttığını ortaya koymuştur [51]. Yoğun insülin tedavisi retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyon riskini azaltmaktadır. Son yıllarda, birçok büyük klinik çalışma mikrovasküler komplikasyonların öngörülmesinde ve önlenmesinde ilerleme kaydetmiştir [52].

2.3. TİP 2 DİABETES MELLİTUS

İnsüline bağımlı olmayan tip 2 diyabet (tip 2 diyabet, T2DM) , tüm diyabet hastalarının %90 ila %95'ini oluşturan DM'nin[53] en yaygın biçimidir ve 2030 yılına kadar bu sayının 439 milyona çıkması beklenmektedir [54].

T2DM'de hipergliseminin etiyolojisi karmaşık ve çok yönlüdür [55]. Bununla birlikte, hastalık insülin duyarlılığının giderek azalmasına (yani insülin direnci) ve

pankreas adacıklarının bu azalmayı telafi etmek için yeterli miktarda insülin salgılayamamasına (yani adacık yetmezliği) kadar farklı faktörlere bağlı olabilir [56]. Pankreas adacık yetmezliği T2DM'de karakteristik bir patolojidir ve insülin direnciyle birlikte hipergliseminin oluşması için gereklidir [57, 58]. T2DM hastalarında adacık yetmezliğinin birincil belirtisi, glikozla uyarılan insülin salgısının kaybı (veya uygunsuz aktivasyonu) ve glukagon salınımının bozulmuş baskılanmasıdır [56, 59].

T2DM, çeşitli çevresel ve genetik duyarlılıklar arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan karmaşık bir metabolik hastalıktır [60]. Tip 2 diyabetle (T2DM) ilişkili olarak belirgin miktarda genetik bileşenin yanı sıra, T2DM'nin poligenik yapısını da ortaya koyan segregasyon analizi bulunmaktadır. T2DM'nin duyarlı lokalizasyonları, 2007'nin başlarından bu yana genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ile belirlenmiştir [61, 62]. Daha sonra farklı ülke ve etnik gruplarda yapılan çok sayıda GWAS, T2DM ile aynı veya farklı kromozomlarda bağlantı sinyalleri bildirmiş ve T2DM ile ilgili yaklaşık 75 duyarlılık lokusunu başarıyla tanımlamıştır [63]. Her ne kadar genetik faktörler T2DM'nin patogenezinde açıkça katkıda bulunan bir rol oynasa da, çevresel ve epigenetik faktörler, T2DM prevalansındaki son dönemdeki artışa birincil katkıda bulunanlar gibi görünmektedir [64].

Tip 2 diyabet (T2DM) ve prediyabet prevalansı son otuz yılda dünya çapında, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, hızla artmaktadır [54]. T2DM'nin önümüzdeki yirmi yılda artmaya devam edeceği, hastaların %70'inden fazlasının gelişmekte olan ülkelere ortaya çıkacağı ve çoğunluğunun 45-64 yaş aralığında olacağı tahmin edilmektedir [65].

Hareketsiz yaşam tarzı [66], fiziksel hareketsizlik [67], sigara içme[68] ve alkol tüketimi[69] gibi çok çeşitli yaşam tarzı faktörleri T2DM'nin gelişiminde büyük önem taşımaktadır. Önemli epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin T2DM için en önemli risk faktörü olduğunu ve bunun insülin direncinin gelişimini ve hastalığın ilerlemesini etkileyebileceğini göstermiştir [70]. Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'ne göre diyabet hastalarının yaklaşık %90'ında çoğunlukla aşırı vücut ağırlığına bağlı olarak T2DM gelişmektedir (WHO, 2011). T2DM'deki obezite, aşırı lipoliz ve bunun sonucunda plazma serbest yağ asidi seviyelerinde artışa ve proinflamatuvar sitokinlerin (yani TNF- α (Tümör nekrozis faktör-alfa), IL-6(İnterlökin-6), etc.) aşırı üretimi ve salgılanmasına

yol açan bozulmuş adiposit metabolizması ile de ilişkilidir [71]. Bu durumun, aktive olan yağ dokusu makrofajlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, T2DM'de anormal yağ dokusu metabolizmasının, lipid depolanmasının artmasıyla karaciğer ve iskelet kasındaki insülin sinyalleme zincirinde doğrudan ve sitokin aracılı bozulma yoluyla hedef dokulardaki insülin direncine dolaylı olarak katkıda bulunduğu düşünülmektedir [71].

2.3.1. Tip 2 DM Komplikasyonları

Komplikasyonları arasında makrovasküler hastalıklar (hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp krizi, koroner arter hastalığı, SVO, serebral damar hastalığı ve periferik damar hastalığı), mikrovasküler hastalıklar (retinopati, nefropati ve nöropati) ve kanserler yer alır [72].

Kalp-damar hastalığı: Kardiyovasküler hastalık, hem prediyabette hem de T2DM'de mortalite ve morbiditenin birincil nedenidir; bunun potansiyel mekanizması, aterogenez üzerinde önemli etkileri olan ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonuna katkıda bulunabilen oksidatif streştir [73]. Erken kardiyovasküler olayların önlenmesi, antihipertansifler, lipid düşürücü ajanlar ve rutin düşük dozda aspirin uygulamasıyla karmaşık etkileşimli tedavileri içerir [74].

Diyabetik nöropati: Diyabetik nöropati, ayak ülserleri, amputasyonlar, iyileşmeyen cilt yaraları ve cinsel işlev bozukluğuyla ilişkilendirilebilir [75]. Nöropati, ayaklarda duyu hassasiyet kaybına neden olarak, ülserler ve diğer yaralanmalara yol açabilir. Ayrıca ciltte enfeksiyon (örneğin selülit) ve/veya ayak kemiklerinde enfeksiyon (örneğin osteomyelit) riski taşıyarak kangrene sebep olabilir [74].

Diyabetik nefropati: Diyabetik nefropati, en önemli mikrovasküler komplikasyonlardan biridir ve en erken belirtisi, rutin idrar tahlilinde tespit edilemeyen ancak spesifik testlerle tespit edilebilen çok küçük miktarlarda idrar proteininin (mikroalbumin) varlığıdır. Tespit erken dönemde yapılabilirse nefropatinin ilerlemesi önenebilir [74].

Diyabetik retinopati: Retina, çubuklar ve konilerde ışığın elektrik enerjisine dönüştürülmesi için yüksek oksijene ihtiyaç duyduğundan vücuttaki en damarlı bölgedir. Kronik hiperglisemi, retinal damarlarda mikrovasküler hasara neden olabilir,

bu da damar geçirgenliği nedeniyle retinada veya vitreus mizahında ödem ve/veya kanamaya neden olabilir. Aslında disglisemi sıklıkla diyabet hastalarına tanı konulmadan önce ortaya çıkar, çünkü yeni teşhis edilen diyabet hastalarının neredeyse %20'sinde retinopati belirtileri görölmektedir [76].

Her ne kadar T2DM hastaları genellikle ekzojen insülinde bağımsız olsalar da, kan şekeri düzeyleri tek başına diyetle veya oral hipoglisemik ilaçlarla iyi kontrol edilemediğinde insüline ihtiyaç duyabilirler. Diyabet ve buna bağılı komplikasyonlar insanların yaşam kalitesini düşürür ve çok büyük ekonomik ve sosyal yükler yaratır [77].

2.4. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Hamilelik, bazı kadınlarda insülin direnci (IR) ve hiperinsülinemiyle ilişkilendirilerek diyabet gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında ortaya çıkan veya ilk kez gebelik sırasında fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır [78]. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), hamilelik sırasında ilk kez tespit edilen hiperglisemiyi 'gestasyonel diyabet (GDM)' olarak sınıflandırmaktadır [79]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2013 yılında ilk kez gebelik sırasında tespit edilen hipergliseminin 'gebelikte diyabet (DM)' veya 'GDM' olarak sınıflandırılmasını önermiştir [80].

GDM prevalansı %1-20 arasında değişmekte olup, obezite ve tip 2 diyabet (T2DM) prevalansındaki artışa paralel olarak dünya çapında artmaktadır [81]. GDM prevalansı, belirli bir nüfus veya etnik gruptaki T2DM sıklığıyla ilişkilidir. Afrikalı, Hispanik, Hintli ve Asyalı kadınlarda GDM sıklık oranları beyaz kadınlara kıyasla daha yüksektir [81, 82]. Son zamanlarda GDM prevalansı 2-3 kat artmıştır [83]. Bunun temel nedeni, IADPSG(Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği) tarafından GDM'nin taranması ve tanısına ilişkin önerilen yeni kriterlerin benimsenmesidir [79].

Normal hamilelik sırasında, hamileliğin ortalarından itibaren ilerleyici bir IR (insülin direnci) gelişir ve bu durum üçüncü trimesterde ilerler [84]. Gebelik sırasında, plasentadan salgılanan plasenta hormonları ve adipokinler, örneğin; Tümör Nekroz

Faktörü (TNF)- α , insan plasental laktojeni ve insan plasental büyüme hormonu gibi, insülin direncinin potansiyel nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, artan östrojen, progesteron ve kortizol seviyeleri de gebelik sırasında glukoz insülin dengesinin bozulmasına katkıda bulunabilir [79]. Hamilelik sırasında periferik insülin direncini telafi etmek için kadının pankreasından insülin salgısı artar. Gestasyonel diyabet (GDM) oluşumu, pankreasın metabolik stresle başa çıkacak kadar insülin salgılamaması durumunda ortaya çıkar. Ayrıca annede artan yağ birikimi, azalan egzersiz ve artan kalori alımı da bu glukoz intoleransı durumuna katkıda bulunur [85].

IADPSG, doğum öncesi ilk ziyarette, aşikar diyabetli kadınları "önceden var olan diyabet" olarak belirlemek amacıyla, diyabet tanısı koymak için standart kriterleri kullanarak hamile kadınların taranmasını önermektedir. Erken tarama negatifse, IADPSG genel taramanın 24-28. gebelik haftalarında 2 saatlik, 75 g OGTT “tek adımlı yaklaşımla” yapılmasını önermektedir. Bir veya daha fazla değer eşik değere eşitse veya eşik değerleri aşarsa gebelik diyabeti tanısı konur; AKŞ (5,1 mmol/l [92 mg/dl]), bir saatlik plazma glukozu (10 mmol/l [180 mg/dl]) ve 2 saatlik plazma glukozu (8,5 mmol/l [153 mg/dl]) [86]. Ocak 2011'de ADA Bakım Standartları IADPSG tavsiyelerini onayladı [82]. WHO(Dünya Sağlık Örgütü), 2013 yılında önerilerini güncellemiş ve GDM için IADPSG tarafından önerilenlere karşılık gelen glukoz kesme değerlerini önermiştir [80]. Öte yandan, Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Birliği (ACOG) [27] ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) [28] , IADPSG önerilerini onaylamamıştır ve hala başlangıç aşamasında geleneksel “2 adımlı yaklaşımı” önermektedir. 24-28. haftalar arasında 50 g oral glikoz yükleme testi (GCT) ile tarama yapılması ve bir saat sonra plazma glikoz konsantrasyonunun ölçülmesi, GCT'de glukoz eşiği $\geq 7,2$ veya $\geq 7,8$ mmol/L (130 veya 140 mg/dL)'yi aşan kadınlara tanısı 3 saatlik 100 g OGTT önerilir [27, 28].

GDM, annenin yüksek glukoz seviyeleriyle ilişkilendirilmiş anne ve yenidoğan sağlık durumunu olumsuz etkileyen bir durumdur [86, 87]. Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları Çalışması (HAPO), büyük ölçekli (25.000 hamile kadın) çok uluslu bir epidemiyolojik çalışma olup, bu çalışmaya göre yüksek anne glukoz seviyeleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunarak bu yönde bir artış olduğu görülmüştür [86]. Dört temel sonuç, gebelik yaşına göre 90. yüzdilik dilimin üzerindeki doğum ağırlığı, birincil sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve 90.

yüzdelik dilimin üzerindeki kordon kanı serum C-peptid düzeyi (fetal hiperinsülinemi) idi. İkincil sonuçlar ise erken doğum (37.gebelik haftasından önce), omuz distosisi veya doğum yaralanması, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsiydi [86].

GDM gelişimi birçok risk faktörü ile ilişkilidir. En yaygın risk faktörleri; obezite, ileri anne yaşı, geçmiş GDM öyküsü, ailede diyabet öyküsü, yüksek T2DM prevalansı olan bir etnik gruba mensup olma, polikistik over sendromu olması. İri bebek doğurma öyküsü (doğum ağırlığı ≥ 4000 g), tekrarlayan düşük, açıklanamayan ölü doğum, esansiyel hipertansiyon veya gebeliğe bağlı hipertansiyon öyküsü GDM için diğer risk faktörleridir [88].

GDM yönetiminin temeli glisemik kontroldür. GDM'nin ilk tedavisi, uygun diyet tedavisi ve günlük egzersizi içeren yaşam tarzı müdahaleleridir. Glisemik hedeflere ulaşıldığından emin olmak için hastaların evde glukoz seviyelerini sık sık kontrol etmeleri gerekir. Bu ölçümlerle glisemik hedeflere ulaşılamıyorsa tıbbi tedaviye başlanmalıdır [85]. GDM'li kadınlar için hedef glisemik hedefler, açlık glukozunu $\leq 5,3$ mmol/l (90-95 mg/dl) ve yemekten bir saat sonra $\leq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl) veya yemekten 2 saat sonra $\leq 6,7$ mmol/l (120 mg/dl) tutmaktır [89, 90].

2.5. PREGESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Pregestasyonel diyabet (PGDM), hiperglisemi ile ilişkili olan, olumsuz fetal ve maternal komplikasyonlarla ilişkili karmaşık, kronik durumların bir kombinasyonudur. PGDM, gebelikten önce var olan her türlü diyabeti içerir. PGDM'nin en yaygın biçimleri şüphesiz tip 1 ve tip 2 diyabettir, ancak yetişkinlikteki latent otoimmünite diyabeti (LADA), gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY), kistik fibrozla ilişkili diyabet (CFRD) ve diyabetle ilişkili diğer diyabet türleri de vardır. Endokrinopatiler ve ilaçlar ile ilişkili diyabet doğurganlık çağındaki kadınlarda ortaya çıkabilir ve hamilelik sırasında komplikasyonlara neden olabilir [91].

Tip 1 ve tip 2 diyabet, dünya çapındaki tüm gebeliklerin %0,5-2,4'ünde komplikasyona neden olmaktadır [92]. Farklı bölgelerde yaygınlık açısından farklılıklar olsa da, PGDM nedeniyle komplike olan gebeliklerin sayısında evrensel

bir artış olmuş ve oranı 1995'ten bu yana iki katına çıkmıştır [92, 93]. Büyük olasılıkla ergenlerde ve genç yetişkinlerde obezitenin artması nedeniyle tip 2 diyabet oranları son yıllarda kabaca %30 oranında arttı [94, 95]. Tip 2 diyabetin yükselişine katkıda bulunan diğer faktörler arasında kentleşme, kirlilik gibi çevresel faktörler ve artan test ve tespit yer alıyor [96].

Hem annenin hem de bebeğin karşılaştığı kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar nedeniyle PGDM'nin hızlı tanınması ve tedavisi önemlidir. Hamilelik sırasında preeklampsi ve sezaryen doğum gibi komplikasyonlar diyabetik olmayan popülasyona göre üç kat daha yaygındır [97].

Genel olarak gebelikte diyabetin spesifik riskleri arasında spontan düşük, fetal anomaliler, preeklampsi, fetal ölüm, makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve neonatal solunum sıkıntısı sendromu yer almaktadır. Ayrıca hamilelikteki diyabet, sonraki süreçte çocuklarda obezite, hipertansiyon ve tip 2 diyabet riskini artırabilir [98, 99]. Bir derlemede hem pregestasyonel diyabeti olan gebelerde hem de GDM'de sezaryen, erken doğum, konjenital anomaliler, preeklampsi, neonatal hipoglisemi, makrozomi, YYBÜ(yenidoğan yoğun bakım ünitesi)'ye kabul, ölü doğum, düşük Apgar skoru, LGA(gebelik yaşına göre büyük, IOL(doğumun indüksiyonu), RDS(solunum sıkıntısı) ve abortus değerlendirilmiştir. Birkaç çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, çalışmaların çoğunluğu pregestasyonel diyabetle komplike olan gebeliklerde GDM'ye göre olumsuz sonuçların daha sık görüldüğünü bildirmektedir [100].

Uzun vadede, diyabetli kadınların bebeklerinin çocukluk döneminde aşırı kilolu ve obez olma olasılığı daha yüksektir ve önemli insülin direnci belirtileri gösterirler [101]. Benzer şekilde PGDM'ye maruz kalan bebeklerde kardiyovasküler hastalık oranları %29 daha yüksektir ve bu bebeklerde hipertansif bozukluklar ve venöz tromboembolizm oranı daha yüksektir [102].

Nörobilişsel bozukluklar tip 1 diyabette daha yaygın olduğundan, bu risk fetalın hiperglisemiye maruz kalma derecesi ile ilişkili gibi görünmektedir ve hipergliseminin gelişmekte olan beyin ve sinir yolları üzerindeki etkisiyle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmektedir [103]. Benzer şekilde GDM'de insülin kullanımı neonatal hipoglisemi ve daha kötü neonatal nöral adaptasyon ile ilişkilidir [104].

Gebelik, ketojenik bir durumdur ve tip 1 diyabetli kadınlar ile daha az oranda tip 2 diyabetli kadınlar, hamile olmayanlara göre daha düşük kan şekeri seviyelerinde diyabetik ketoasidoz (DKA) riski altındadır. Tip 1 diyabetli kadınlara keton şeritleri reçete edilmeli ve DKA'nın önlenmesi ve tespiti konusunda eğitim alınmalıdır. DKA, yüksek oranda ölü doğum riski taşır. Beslenme sorunu yaşayan DKA'lı kadınlar, üçüncü trimesterde plasenta ve fetüsün yüksek karbonhidrat ihtiyaçlarını yeterince karşılamak için insülin infüzyonunun yanı sıra sıklıkla %10 dekstroza da ihtiyaç duyarlar [105].

T2DM'li kadınların hamilelik komplikasyonları riski de en az T1DM'li kadınlar kadar yüksektir. Bu durumun nedenleri arasında yaşın ilerlemesi, obezitenin artması, gebe kalmadan önce danışmanlık oranının düşük olması, zor durumda olan sosyoekonomik koşullar ve metabolik sendromun bileşenlerinden hiperlipidemi, hipertansiyon ve kronik inflamasyon gibi faktörler yer alabilir [106].

Gözlemsel çalışmalar, özellikle anensefali, mikrosefali, konjenital kalp hastalığı, böbrek anomalileri ve olmak üzere diyabetik embriyopati riskinin, hamileliğin ilk 10 haftasında A1C'deki artışlarla doğru orantılı olarak arttığını göstermektedir [107]. Yüksek perikonsepsiyonel A1C ile diğer zayıf kişisel bakım davranışları arasındaki ilişki kafa karıştırıcı olabilir, ancak gözlemsel çalışmalar, organogenezin gebeliğin 5-8. haftalarında gerçekleştiği göz önüne alındığında, gebe kalmadan önce glisemiye optimize etme önerisini destekleyecek kadar ikna edici verilere sahiptir. A1C'nin $\leq 6,5$ (48 mmol/mol) olması, en düşük konjenital anomali, preeklampsi ve erken doğum riskiyle ilişkilidir [107, 108].

Bu grubun karşılaştığı ciddi ve çeşitli komplikasyonlar, diyabete maruz kalan bebeklerin uzun vadeli takibini daha da önemli hale getirmektedir [109]. Sıkı glisemik kontrol, bu komplikasyonların çoğunun önlenmesinde anahtardır ve tedavinin temel taşıdır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Üstünlüğü Enstitüsü (NICE) gibi uluslararası kılavuzlar, hamilelik planlayan PGDM'li kadınların, eğer bu mümkünse, HbA1c düzeyinin 48 mmol/mol'ün ($\leq 6,5$) altında olmasını hedeflemesini önermektedir [110, 111]. ADA, hamilelikte HbA1c hedefinin < 42 mmol/mol (< 6) olmasını önerir ancak hipoglisemiye önlemek için bu hedefin < 53 mmol/mol (< 7) seviyesine kadar gevşetilebileceğini vurgular. Bu hedefler, bu

seviyenin üzerindeki HbA1c düzeylerinin olumsuz sonuçlarda artışla ilişkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle seçilmiştir [112].

Gebelik öncesi diyabeti bulunan bireyler için sıkı kan şekeri kontrolünün önemi vurgulanmalı, folik asit takviyesi yapılarak, potansiyel zararlı ilaçların (örneğin statinler, anjiyotensin dönüştürücü enzim [ACE] inhibitörleri gibi) kesilmesi gerekliliği ön plana çıkarılmalıdır. Ayrıca aşırı kilolu/obez kadınlarda kilo verme teşvik edilmeli ve gebelik öncesinde bakımın önemli bir bileşeni olarak diyabetle ilişkili tıbbi durumların yanı sıra, bu hastalığın komplikasyonlarına da dikkat edilmelidir [113]. Gebeliklerin kabaca %50'si plansız olduğundan, ADA tarafından önerildiği gibi ergenlik ve erken yetişkinlik döneminde doğum kontrolü ve aile planlamasının tartışmaya başlanması hastanın yararına olacaktır [114].

Glukoz takibi: ACOG tarafından önerilen hedeflere benzer şekilde (üst sınırlar, GDM ile aynıdır) [30], ADA tarafından tip 1 veya tip 2 diyabetli kadınlar için önerilen hedefler aşağıdaki gibidir:

- Açlık glikozu 70–95 mg/dL (3,9–5,3 mmol/L) veya
- Bir saatlik yemek sonrası glukoz 110–140 mg/dL (6,1–7,8 mmol/L) veya
- İki saatlik yemek sonrası glikoz 100–120 mg/dL (5,6–6,7 mmol/L)

Alt sınırlar gebelikteki normal kan şekerinin ortalamasına dayanmaktadır [115].

Hamilelik öncesi bakımın tüm kadınlar için önemi, Amerikan Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) Komite Görüşü tarafından vurgulanmaktadır, bu da "Gebelik Öncesi Danışmanlık" olarak tanımlanmıştır. Bir kadının hamilelik planlarına ilişkin sorunları, rutin birinci basamak ve jinekolojik bakıma dahil edilmesi gereken önemli bir konudur. Diyabet hastası kadınların hamilelik öncesi bakımı, gebelik planlayan tüm kadınlara önerilen standart taramalar ve bakımı içermelidir [116]. Örneğin; gebelikten önce doğum öncesi vitaminlerin (en az 400 µg folik asit ve 150 µg potasyum iyodür içeren) reçete edilmesi önerilir [117].

2.6. MONOGENİK DİYABET SENDROMLARI

2.6.1. Neonatal Diyabet

Yaşamın ilk 6 ayında kontrolsüz hiperglisemi olarak ortaya çıkan, tüm ırkları ve etnik grupları etkileyen nadir bir hastalıktır. Vakaların çoğunda intrauterin büyüme geriliği (IUGR), gelişme geriliği, subkutan yağda azalma ve düşük veya saptanamayan C-peptid seviyeleri bulunur [118]. Hipergliseminin bu formuna “erken başlangıçlı” veya neonatal diyabet (NDM) adı verilmektedir ve genellikle genetik kökenlidir [119]. Yenidoğan (veya konjenital) diyabetinin (NDM) artık yaklaşık 90.000-160.000 canlı doğumda 1 ortaya çıktığı bilinmektedir [120]. Tip 1 diyabetli ebeveynlerin çocuklarının antikorlarını inceleyen bilimsel literatür, yenidoğanın altı ayına kadar anneden geçen antikorların bulunabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, altı aydan sonra insülin antikorlarının özel olarak tespit edilmesi, hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [121].

NDM, fenotipik özelliklerine göre geçici, kalıcı ve sendromik formlara ayrılabilir. Büyük bir uluslararası kohort çalışmasında 6 aylıktan önce klinik olarak diyabet tanısı alan 1.020 hastanın yüzde 80'inde bilinen bir genetik tanı bulunmaktaydı [122]. *KCNJ11* ve *ABCC8*'deki (pankreas beta hücresi K-ATP kanalını etkileyen) mutasyonlar, oral sülfonilüreler ile tedavi edilebilir ve bu hastaların yaklaşık yüzde 40'ını oluşturur [123].

Ön çalışmalar, insülinin aksine erken sülfonilüre tedavisinin, sülfonilüreye yanıt veren hastalarda nörogelişimsel sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir [123]. Monojenik diyabetin mümkün olan en erken aşamada teşhis edilmesi, klinik seyrin öngörülebilmesi, ek klinik özelliklerin açıklanabilmesi ve hastaya uygun tedavinin belirlenmesi açısından büyük bir öneme sahiptir [124].

2.6.2. Gençlerde Görülen Erişkin Tip Diyabet (MODY)

Gençlerde görülen MODY (maturity onset diabetes of the young) adlı hastalık, erken dönem diyabetle ilişkilendirilen, genetik olarak dominant ve genetik etkenli bir tür diyabettir [125]. 1960 yılında Dr.Fajans Uluslararası Endokrinoloji Kongresi'nde obez olmayan çocuklarda, ergenlerde ve genç yetişkinlerde ortaya çıkan hafif

asemptomatik diyabeti sundu [126]. Yaklaşık altmış yıl önceki ilk tanımından bu yana, MODY'yi anlamamızda klinik sunumlardan moleküler teşhis ve terapötik yanıtlara kadar önemli ilerlemeler oldu [127].

MODY prevalansının coğrafi olarak yüksek derecede değişkenlik gösterdiği ve pediatrik diyabet popülasyonunda en az %1,1-6,5 aralığında olduğu tahmin edilmektedir. Bu farklılık, vakaları tespit etmek için kullanılan kriterlerdeki çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır [128-132].

MODY formlarının moleküler genetik kökenleri 1990'larda GCK -MODY (MODY-2), HNF1A -MODY (MODY-3) ve HNF4A-MODY (MODY-1) gibi formların keşfiyle başladı [133-138]. O zamandan beri, MODY benzeri diyabet fenotiplerine yol açan en az 14 genin keşfedildiği bildirildi. Bu formlar MODY-1'den MODY-14'e kadar numaralandırılmış olsa da, numaralandırma sistemleri yazardan yazarda değişiklik göstermiştir. Bu sorunlar nedeniyle ve MODY ile ilişkili genlerin sayısının artmaya devam edeceği beklentisiyle, alandaki bazı uzmanlar artık MODY formlarının belirli bir sayı yerine ilgili gen adıyla adlandırılmasını(örn. GCK -MODY) önermektedir [139].

Daha önce tip 1 diyabet tanısı alan bir hastada negatif adacık antikorları, korunmuş beta hücre fonksiyonu, düşük insülin gereksinimi ve pozitif aile öyküsü MODY şüphesini artırmalıdır. Bunun tersine tip 2 diyabetli hastalarda belirgin obezite ve akantozun olmaması ve önemli aile öyküsünün varlığı MODY açısından şüpheli kabul edilebilir. Bu tür hastalara tip 1 diyabet açısından da antikor testi yaptırılmalıdır [127]. İsveç Ulusal Kohort Çalışmasından elde edilen verilere dayanarak, Carlsson ve arkadaşları adacık otoantikorları olmayan, glukoz değerleri orta derecede yüksek olan hastalarda MODY testi yapılmasını önerdi [140]. MODY Risk Hesaplayıcı, MODY testi için hastaları seçmek için yararlı bir araç olabilir. Bu hesaplayıcı, Exeter Üniversitesi grubu tarafından 1-35 yaş arası Kafkasyalılarda en yaygın üç MODY türü (GCK-, HNF1A- ve HNF4A- MODY) için geliştirilmiş ve doğrulanmıştır [141].

HNF1A-MODY, semptomatik diyabetle sonuçlanan ailesel MODY'nin en yaygın şeklidir [125]. Genellikle ergenlik veya genç yetişkinlik döneminde başlangıçta yemek sonrası hiperglisemi ve daha sonra açlık hiperglisemisi ile ortaya çıkar [142].

Bu tip MODY sülfonilürelerle karşı çok duyarlı olduğundan tedavi stratejileri temel olarak diyet ve sülfonilüreleri içerir. İnsülin tedavisi bazı hastalar için ikinci basamak seçenek olarak düşünülebilir [139]. *HNF4A*-MODY, *HNF1A*-MODY'ye benzer klinik tabloya ve tedavi yanıtlarına sahiptir ve vakaların yüzde 15'inde neonatal hipoglisemi ve bunu takip eden yaşamda diyabet öyküsü bulunmaktadır [143]. *HNF1B*-MODY aynı zamanda heterozigot patojenik bir varyantın veya *HNF1B*'deki delesyonun neden olduğu renal kist ve diyabet sendromu (RCAD) olarak da bilinir [125, 144]. Klinik spektrum pankreas hipoplazisini, ekzokrin pankreas eksikliğini ve genitoüriner anormallikleri içerebilir [145]. Bu tip MODY için insülin ilk basamak tedavi seçeneğidir [139].

2.6.3. Pankreas Hastalıklarına Sekonder Diyabet

Diyabet, ekzokrin pankreas hastalıkları da dahil olmak üzere diğer hastalıkların doğrudan bir sonucu olarak da gelişebilir. Tarih boyunca, ekzokrin pankreas hastalıklarına bağlı olan diyabet, pankreatojenik ya da pankreatojenöz diyabet olarak adlandırılmaktaydı; fakat son literatürde buna tip 3c diyabet adı verilmektedir [146].

Tip 3c diyabetin en yaygın nedeni, genellikle kronik pankreatittir. Tek bir merkezde yapılan kapsamlı bir incelemede bunu destekleyen sonuçlar bulunmuştur, tip 3c diyabetin kaynaklarının dağılımı şu şekilde belirlenmiştir: kronik pankreatit (%79), pankreas duktal adenokarsinomu (%8), hemokromatoz (%7), kistik fibrozis (%4) ve önceden geçirilmiş pankreas ameliyatı (%2) [147].

Tip 3c diyabetin dünya çapındaki gerçek prevalansı bilinmemektedir, ancak bir tahmin oluşturmak için iki olası yaklaşım vardır. İlk yaklaşım pankreas hastalıklarında diyabetin rapor edilen prevalansını belirlemek için kohort çalışmalarından daha geniş bir popülasyona dayanmaktadır. Kronik pankreatit insidansının küresel olarak her 100.000 kişi başına 33.7 vaka olduğu ve pankreatik duktal adenokarsinomun her 100.000 kişi başına 8.1 vaka olduğu tahmin edilmektedir [148]. İkinci yaklaşım, diyabetli hastalardan oluşan bir grupta pankreas hastalıklarının prevalansını belirlemek ve daha sonra bu tahmini, diyabetli popülasyondaki herkese uygulamaktır. Diyabetli bir kohorttaki prevalansı değerlendiren en büyük çalışma, 1868 kişiden 172'sini (%9,2) tip 3c diyabet olarak sınıflandırdı [147].

Tip 3c diyabet için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanı kriteri yoktur. Kavramsal olarak, şu üç kriteri karşılayan hastalarda tanı konulabilir: diyabet için tanı kriterlerini karşılayanlar, ekzokrin pankreas hastalığı olanlar ve diyabetinin ekzokrin pankreas hastalığına sekonder olduğu kesin olanlar [146].

Çeşitli pankreatik bozukluklara bağlı diyabetli karma bir seride, çoğunluğun (38 kişiden 30'u) tanıdan sonraki 12 ay içinde insüline ihtiyacı olmuştur [149]. Benzer şekilde, Woodmansey ve arkadaşları tarafından yapılan, pankreas hastalığını takiben yeni tanı almış diyabetli yetişkinler üzerinde yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada, yeni teşhis edilmiş T2DM'li yetişkinlerle karşılaştırıldığında insülin kullanımında daha hızlı ilerleme görülmüştür [150]. Birinci ve beşinci yılda, T2DM'li hastaların %1,4'ü ve %4'ü insüline ihtiyaç duyarken, pankreas hastalıklarına sekonder diyabeti olanların %16 ve %30'u insüline ihtiyaç duydu. İnsülin ihtiyacı, kronik pankreas hastalığı sonrası diyabetlilerde (beş yılda %46), akut pankreatit sonrası diyabet gelişenlere göre (beş yılda %21) belirgin şekilde daha yüksekti [151].

Pankreas hastalıklarını takiben gelişen diyabeti olan hastalarda pankreatik enzim replasman tedavisinin (PERT) kullanılmasıyla glisemik kontrolde fayda sağlanabilir. Daha önceki araştırmalar, kronik pankreatitli ve sekonder diyabeti olan hastalarda, inkretin-insülin eksenindeki bozuklukların kısmen pankreatik enzimler tarafından tersine çevrildiğini ortaya koymuştur. Bu durum, bu hasta grubunda PERT'nin düşünülmesi gerekliliğine işaret etmiştir [152].

2.7. DİYABET VE BİYOBELİRTEÇLER

DM için mevcut tarama ve tanı yöntemleri açlık plazma glukozu (FPG), 75 g oral glukoz toleransında (OGT) 2 saatlik plazma glukozu (2 saatlik PG) veya glukozillenmiş hemoglobin(HbA1C) gibi glukoz metabolizmasına dayanmaktadır [153]. Biyolojik ve analitik varyasyonlar, DM'nin değerlendirilmesinde evrensel glukoz sınır değerlerinin olmayışı ile birleştiğinde tanıların atlanmasına yol açabilir [153, 154]. Veya bazı etnik kökenlerin, Asyalılar, Afrikalı-Amerikalılar, Amerikan Kızılderilileri ve Hispanikler, benzer glisemik düzeylerdeki İspanyol olmayan beyazlara kıyasla %0,4 daha yüksek HbA1C değerlerine sahip olması gibi nedenler yanlış teşhislere neden olabilir [153, 155].

DM tanısı konulan kişilerin görülme sıklığının katlanarak artmasıyla birlikte, diyabet hastalarının erken teşhisinde kullanılacak hızlı biyobelirteçler bu nedenle büyük talep görmektedir. Bu biyobelirteçler aynı zamanda daha erken müdahale veya tedaviyi mümkün kılarak mevcut bakım standardının değişimini de kolaylaştırabilir [156]. Biyobelirteçler, normal durumları patolojik durumlardan veya verilen bir terapötik ilaca yanıtı ayırt etmek için ölçülebilir biyolojik özelliklerdir [157, 158]. Bu nedenle, bir biyobelirtecini belirtmesi amaçlanan hastalığa karşı duyarlılığı ve özgüllüğü son derece önemlidir [159].

2.7.1. Asprosin: Metabolik Hastalıklarda Yeni Bir Biyomarker

Araştırmalar, yağ dokusunun yalnızca yağ depolamakla kalmayıp, adipokinler olarak bilinen çeşitli biyoaktif faktörleri salgılayan bir endokrin organı olabileceğini de ortaya çıkardı [160]. Asprosin adlı glukojenik protein, Fibrillin1 (FBN1) geninin eks 65 ve eks 66 (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanan ve ilk olarak Romere ve arkadaşları tarafından adipokin olarak tanımlanmıştır. Profibrillinin C-terminal bölünme ürünü olan Asprosin, 2016 yılında Neonatal Progeroid Sendromu (NPS) hastalarında yeni bir adipokin olarak bulunmuştur [161]. Neonatal progeroid sendromu (NPS) ilk olarak 1977 yılında tanımlanmıştır ve genellikle yüz ve ekstremiteleri etkileyen doğumsal kısmi lipodistrofi ile karakterize edilir [162].

Beyaz yağ dokusuna ek olarak, FBN1 mRNA'sının akciğer, kalp ve diğer çeşitli organlarda yüksek düzeyde eksprese edildiği göz önüne alındığında, asprosinin sadece beyaz yağ hücrelerinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir [161]. Ayrıca β hücreleri hiperlipidemik koşullar altında asprosin salgılayabilir [163]. Asprosin sentezlendikten sonra kan dolaşımına geçer ve açlık durumlarında artan plazma konsantrasyonu gösterir. Bunun yanı sıra, asprosin, periferik hedef dokular üzerinde etkili olmanın yanı sıra, kan-beyin bariyerini geçebilir ve merkezi sinir sistemi (CNS) üzerinde etkili olabilir [161, 164].

Asprosin, beyaz yağ dokusu tarafından salgılandıktan sonra karaciğere gider ve burada OLFR734 (olfaktör reseptör 734) reseptörüne bağlanarak glukoz salınımını tetikler [161, 165]. Aynı zamanda kan-beyin bariyerini geçerek hipotalamusa ulaşır ve burada oreksijenik AgRP(Agouti İle İlgili Peptid) nöronlarını harekete geçirir ve anoreksijenik POMC(Proopiomelanokortin) nöronlarını baskılayarak iştahı artırır

[166]. Hayvan deneyleri, asprosinin TLR4/JNK aracılı sinyalleme yoluyla adacık beta hücre inflamasyonunu, disfonksiyonunu ve apoptozunu başlatabildiğini ve AMPK-mTOR yoluyla beta hücresinin otofajisini zayıflatarak beta hücresi apoptozunu teşvik edebildiğini gösterdi [166]

Yapılan çalışmalarda iştah azalması ve aşırı zayıflıkla ilgili NPS[161, 164] ve anoreksi[167] hastalarında plazma asprosin düzeylerinde azalma gözlenirken, dolaşımda asprosindeki patolojik artış, obezite[168, 169] ve T2DM[170] ile ilişkili görülmüş [171]. Duerrschmid ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada asprosinin merkezi olarak etkili bir oreksijenik hormon olduğunu bulmuşlardır [164]. Kan dolaşımındaki asprosin, kan-beyin bariyerini geçebilir ve siklik adenosin monofosfat gibi bir yol üzerinden oreksijenik Agouti ile ilişkili peptid nöronlarını doğrudan aktive ederek iştah artışına, yağlanmaya ve vücut ağırlığının artmasına neden olabilir [164, 172].

Diyabet, obezite, polikistik over sendromu (PKOS) ve kardiyovasküler hastalık (CVD) gibi metabolik hastalıklar, genellikle normal metabolik süreçlerin bozulması ile ilişkilendirilir ve insan sağlığı için ciddi bir tehdit oluşturur. Son araştırmalar, asprosinin metabolizma ve metabolik hastalıklarda önemli ve karmaşık bir rol oynadığını göstermektedir [173]. Araştırmacılar, insülin direnci, T2DM veya obezitesi olan kişilerde ve farelerde yüksek asprosin seviyelerinin gözlendiğini bulmuşlardır [169, 174]. Bunun yanında, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda da asprosin düzeyleri patolojik olarak yüksek görülmüş; bu durumun adipozite, dislipidemi ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir; bu da asprosin ile KAH(koroner arter hastalığı) patofizyolojisi arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir [175]. Acara ve arkadaşları asprosinin kararsız anjina pektorisli akut koroner sendromun ciddiyetini tahmin etmede yeni bir biyokimyasal belirteç olabileceğini öne sürmüştür [176]. Alan ve arkadaşları[177] asprosin düzeyinin polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direnciyle de ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

2.7.1.1. Diyabet ve Asprosin İlişkisi

Çeşitli araştırmalarda, insülin direnci olan farelerde ve insanlarda dolaşımda bulunan asprosin seviyeleri ile asprosin ile diyabet arasındaki ilişkilere odaklanılmıştır. Bu çalışmalar, insülin direnci bulunan insan denekleri ve farelerde

artan plazma asprosin seviyelerinin rapor edildiğine dair bulgular sunmaktadır [161]. Kesitsel bir çalışmada, normal glukoz regülasyonuna sahip bireyler (NGR), Tip 2 diyabet hastaları (T2DM) ve bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) gruplarını içeren 143 katılımcıyla yapılan araştırmada, IGR ve nT2DM gruplarında NGR grubuna kıyasla daha yüksek plazma asprosin seviyelerinin tespit edildiği gösterilmiştir [178]. Benzer şekilde, 170 kişiyi içeren hastane tabanlı bir vaka kontrol çalışmasında, T2DM'li yetişkinlerde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek serum asprosin konsantrasyonları belirlenmiş ve T2DM'de açlık glukozu ile serum asprosin arasında bağımsız bir ilişkinin mevcut olduğu ve bu bulguların diğer çalışmalarla tutarlı olduğu gösterilmiştir [178, 179].

Hamilelik sırasında adipokinler ve/veya bunların reseptörleri plasentada eksprese edilir [180]. Leptin, adiponektin veya resistin gibi belirli adipokinler, hamilelik ilerledikçe kanda ve plasentada giderek artan oranda bulunur [181]. Göbek kordonu kanında adipokinlerin yüksek düzeyde tespit edilmesi, adipokinlerin fetal gelişim ve metabolizmasında kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [182]. Ayrıca, adipokinlerin plasental trofoblast hücrelerinin büyümesini teşvik ettiği ve plasental anjiyogenik süreçleri etkilediği düşünülmektedir [183]. Bu durum, adipokinlerin plasenta gelişimini etkileyerek gebelik sonuçları ve fetal büyüme üzerinde potansiyel bir etkiye sahip olabileceğine işaret etmektedir [184]. Son zamanlarda, gestasyonel diyabeti olan annelerin ve yeni doğan bebeklerin göbek kordon serumunda yüksek düzeyde asprosin bulunduğu dair raporlar bulunmaktadır [185]. Plasental asprosin immünoreaktivite modeli, asprosinin esas olarak inflamasyon ve bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunan plasental hücrelerde üretildiğini göstermektedir. Bu iki mekanizma, bilinen fetus komplikasyonları, erken doğum riskinin büyümesi, fetal büyüme kısıtlılığı, plasental patolojiler ve fetüsün derin dokularda yol açan hipertansif bozukluklar gibi durumlara büyük ölçüde katkı sağlamasına olanak sağlar [186, 187].

Zhong ve arkadaşları GDM ve NGT'li gebe kadınları 18-20. gebelik haftaları, 24-28. gebelik haftaları ve doğum öncesi dönemde karşılaştırmışlardır. Asprosin seviyeleri, 18-20 haftalık ve prenatal dönemde (18-20 hafta, $p < 0.001$; prenatal, $p = 0.014$) GDM olan hamile kadınlarda NGT olanlardan daha yüksek bulundu, ancak 24-28 haftalık dönemde iki grup(GDM ve NGT olan gebeler) arasında anlamlı bir fark

yoktu ($p = 0.118$). İnsülin direnciyle ilişkili bir faktör olan asprosinin plasentada eksprese edildiği ve 20. gebelik haftasından önce arttığından dolayı, GDM'nin potansiyel bir erken biyolojik belirteci olarak rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Altın standart OGTT testi kullanılmadan önce GDM riski taşıyan gebelerin tespiti ve erken tanısı için asprosinin kullanılabileceği sonucuna varmışlardır [171]. Yapılan çalışmalar sonucunda biyobelirteç olabilecek serum asprosin düzeyinin diyabetin erken tanısına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir [173].

T2DM'nin temel patolojik özellikleri, karaciğerden sürekli aşırı glukoz salınımına bağlı gelişen artan açlık ve tokluk kan şekeri, IR ve beta hücre fonksiyon bozukluğudur [188, 189]. Romere ve arkadaşları farelere deri altından enjekte edilen tek doz rekombinant asprosinin hiperglisemi ve hiperinsülinemiye yol açtığını fark etti. Asprosinin spesifik antikolar tarafından nötralizasyonun, IR'nin iyileşmesini ve plazma glukozunun, insülin seviyelerinin yanı sıra vücut ağırlığının azalmasını sağladığı düşünülmektedir. Bu sonuç, asprosin düzeyinin azaltılmasının T2DM'ye karşı terapötik bir stratejiyi temsil edebileceğini göstermektedir [161].

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş Tip 1 Diyabet Mellitus'u olan farelerde, aerobik egzersiz eğitiminin hepatik asprosin seviyelerini azalttığını ve bu nedenle diyabetle ilişkili parametrelerin iyileşmesine neden olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, asprosin seviyelerini veya asprosinin altında yatan mekanizmaları düzenleyerek T1DM tedavisine yardımcı olunabileceğini ortaya koymaktadır [190]. Asprosin ile diyabet gelişimi arasında açık bir ilişki bulunmaktadır ve asprosin, diyabetin gelecekteki yönetimi ve tedavisi için yeni bir hedef olabilir [173].

2.7.1.2. Obezite ve Asprosin İlişkisi

Son çalışmalar, asprosinin obezitede belirgin ve çelişkili bir rol oynadığını ortaya koydu. Birçok araştırma, obezite durumunda insanlar ve farelerde asprosin seviyelerinin arttığını göstermiştir. Obez yetişkinlerde, çocuklarda ve farelerde serum asprosin seviyelerinin patolojik bir yükseliş gösterdiği ve asprosine spesifik bir antikor kullanılarak obez farelerde vücut ağırlığının ve gıda alımının azaldığı gözlemlenmiştir [164, 169, 191]. Bunun yanı sıra, asprosin seviyeleri ile bel çevresi ve trigliserit (TG) arasında bir pozitif ilişki olduğu gözlemlenebilir [178, 191].

Ma ve arkadaşları periferik kannabinoid reseptör nötr antagonisti olan AM6545'in, monosodyum glutamatın (MSG) neden olduğu hipometabolik ve hipotalamik obezite üzerindeki terapötik etkilerini araştırdı. AM6545'in serum asprosin seviyelerini azaltabildiğini ve bunun da MSG farelerinde obezite ve IR'nin iyileşmesine yol açabileceğini ortaya çıkardılar [192]. Asprosin, toplamda yağ dokusu kütlesini gösteren bir biyobelirteç ve obezite tedavisinde bir hedef olabilir; ancak asprosin ile obezite arasındaki neden-sonuç ilişkisini doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [193].

2.7.1.3. PCOS ve Asprosin İlişkisi

PKOS (polikistik over sendromu), menopoz öncesi kadınlarda sıkça rastlanan endokrin ve metabolik bir bozukluktur. Bu durum genellikle insülin direnci, karın bölgesinde obezite, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Ana klinik belirtiler, yüksek androjen seviyeleri, yumurtalık fonksiyon bozukluğu ve metabolik fonksiyon bozukluğunu içerir [194]. Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PKOS'lu 41 kadında plazma asprosin düzeyleri incelenmiş ve plazma asprosin konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde yüksek olduğu bulunmuştur [179]. Ayrıca, asprosin ile PKOS arasındaki olumlu ilişkiler başka bir çalışmada da bildirilmiştir [177]. T2DM'ye benzer şekilde, asprosinin PKOS'ta açlık kan şekeri, HbA1c, HOMA-IR ve testosteron ile pozitif ilişkili olduğu rapor edilmiştir [179, 195].

Ancak son çalışmalar, PCOS hastalarının metabolik özelliklerinin diyabet hastalarından önemli ölçüde farklı olduğunu bildirmiştir. Bulgular, PKOS hastalarında irisin düzeylerinin anormal olduğunu iddia ederken, plazma asprosin düzeyleri ile metabolik belirtiler arasındaki net bağlantıların bulunmadığını ortaya koymuştur [196]. Asprosin ile PCOS arasında bir ilişki olup olmadığı ve asprosinin PKOS'u öngörmek ve teşhis etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [173].

2.7.1.4. Kardiyovasküler Hastalık ve Asprosin İlişkisi

İskemik kalp hastalığı (İKH), küresel ölüm oranının %12,7'sini oluşturan yüksek ölüm oranına sahip bir hastalıktır [197]. Hastalığın riski tahmin edilebilirse

ölüm oranı önemli ölçüde azaltılabilir. Syntax skoru, anjiyografik damara özgü hastalığın ciddiyetini değerlendirmeye yönelik bir derecelendirme sistemidir [198]. Asprosin seviyelerini ve puanlama sistemini karşılaştıran bir çalışma, asprosin seviyelerindeki değişikliklerin Syntax skoru ile pozitif yönde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, asprosinin kararsız anjina pectoris (UAP) için geçerli bir belirteç olabileceğini ve UAP ile akut koroner sendromun (ACS) ciddiyetinin bununla tahmin edilebileceğini göstermiştir [176].

In vitro ve *in vivo* bir çalışma, asprosinin mezenkimal stromal hücreler (MSC'ler) üzerindeki etkilerine ve asprosin ön tedavisinin miyokard enfarktüsü (MI) üzerindeki etkilerine odaklandı. Çalışma, MSC'lerde asprosinin ön tedavisinin bu hücrelerin hedeflenmesini arttırdığını, miyokardiyal ejeksiyon fonksiyonunu iyileştirdiğini ve MI sonrası miyokardın yeniden şekillenmesini azalttığını gösterdi [199].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma, gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisinin incelenmesi için prospektif bir çalışma olarak belirlendi.

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kadın doğum polikliniği ve iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve/veya serviste takip edilen 18 yaş ve üzeri pregestasyonel diyabet, gestasyonel diyabeti olan ve diyabeti olmayan gebeler dahil edildi. 18 yaşından küçük bireyler, kronik inflamatuvar hastalığı olan gebeler, polikistik over sendromu, kardiyovasküler hastalığı olan, aktif enfeksiyon durumu ve beden kitle indeksi 40'tan büyük olan gebeler dahil edilmedi.

Ankara Şehir Hastanesi kadın doğum ve iç hastalıkları polikliniğe başvuran ve/veya servis takibi olan gebeler prospektif olarak tarandı ve çalışmaya uygun 124 hasta dahil edildi. Gebelik prognozu olarak erken doğum, sezaryen, fetal makrozomi, intrauterin gelişim geriliği, polihidroamnios, oligohidroamnios, preeklampsi, eklampsi ve diyabetik ketoasidoz değerlendirildi. Hastalarda poliklinik/servis takiplerinde rutinde bakılan tam kan sayımı, AKŞ(açlık kan şekeri), ALT(alanin aminotransferaz), AST(aspartat aminotransferaz), ALP(alkalin fosfataz), GGT(gama glutamil transferaz), total bilirubin, direkt bilirubin, üre, kreatinin, spot idrar mikroalbumin/kreatin, HbA1C, OGTT testinin yanısıra tarafımızca temin edilen asprosin kiti düzeyi çalışıldı.

Öncelikle hastaların asprosin düzeyi ile gebelik prognozu arasındaki ilişki araştırıldı.

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Numaralı Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından, 24/05/2023 tarihinde E1-23-3626 numaralı çalışma olarak onaylanmıştır.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

SPSS 24.0 kullanılarak analizler yapıldı. Verilerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov–Smirnov testi ile denetlenmiştir. Devamlı değişkenler normal dağılım durumuna göre ortalama ve standart sapma veya ortanca ve persentilleri (p) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan bağımsız değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, normal dağılmayan bağımsız değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleriyle korelasyonu değerlendirmede normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman rho testi kullanıldı. Erken doğumu diğer faktörlerden bağımsız olarak etkileyen değişkenleri saptamak için binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Modellemeye $p < 0.10$ olan değişkenler dahil edildi. Erken doğumu öngören asprosin seviyesini belirlemek için ROC analizi yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 124 gebenin özellikleri Tablo 4’te belirtildi. Ortanca (25p-75p) yaşı 29.0 (26.0-34.0) iken ortalanca (25p-75p) gebelik zamanı 29.0 (26.0-32.0) haftaydı. Gebelik öncesi ortalanca (25p-75p) VKİ 29.0 kg/m² (26.0-32.9), çalışmaya dahil edildiği andaki ortalanca (25p-75p) VKİ 32.0 kg/m² (29.0-35.7) idi. Gebelik önce gebelerin %43.8 (n=35) obezite ile yaşamaktayken bu oran gebelik sırasında %57.5’a (n=46) yükselmişti. Gestasyonel diyabete sahip hasta sayısı 57 (%46.0), pregestasyonel diyabeti olan hasta sayısı 26 (%21.0) ve bunların ikisine de sahip olmayan hasta sayısı 41’di (%33.1). Komplikasyonlar-sonuçlar incelendiğinde en sık olarak sezaryen (n=96, %77.4) karşımıza çıkarken onu sırasıyla erken doğum (n=31, %25.0), yoğun bakım yatışı (n=29, %23.4), polihidramniyos (n=20, %16.1) ve intrauterin büyüme geriliği (n=18, %14.5) izlemekteydi. Neonatal hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, maternal eksitus, fetal eksitus ve abortus saptanmadı. Laboratuvar değerlerinde ise ortalanca (25p-75p) açlık kan şekeri 86.0 (78.5-95.5), ortalanca (25p-75p) glikolize hemoglobin 5.1 (4.9-5.6), ortalanca (25p-75p) idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 7.5 (3.8-11.3) idi. Ortanca (25p-75p) kreatinin 0.49 (0.44-0.54), ortalanca (25p-75p) ALT 14.0 (11.0-19.0), ortalanca (25p-75p) hemoglobin 11.6 (11.1-12.3), ortalanca (25p-75p) beyaz küre 10125.0 (8775.0-11680.0) ve ortalanca (25p-75p) trombosit 242000.0 (209000.0-290500.0) idi. Asprosin düzeyi ortalancası (25p-75p) 0.547 (0.298-0.838) olarak görüldü.

Tablo 4. Gebelerin Özellikleri (N=124)

	N (%)
Yaş* (yıl)	29.0 (26.0-34.0)
Gebelik zamanı* (hafta)	29.0 (26.0-32.0)
Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekare)	29.0 (26.0-32.9)
Obez	35 (43.8)
Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekare)	32.0 (29.0-35.7)
Obez	46 (57.5)
Diyabet Durumu	
Normal	41 (33.1)
Pregestasyonel	26 (21.0)
Gestasyonel	57 (46.0)
Komplikasyonlar-Sonuçlar	
Erken Doğum	31 (25.0)
Yoğun Bakım Yatışı	29 (23.4)
Fetal Makrozomi	9 (7.3)
Intrauterin Büyüme Geriliği	18 (14.5)
Sezaryen	96 (77.4)
Neonatal Hipoglisemi	-
Polihidramniyoz	20 (16.1)
Oligohidramniyoz	9 (7.3)
Preeklampsi	4 (3.2)
Diyabetik Ketoasidoz	-
Maternal Eksitus	-
Fetal Eksitus	-
Abortus	-
Laboratuvar	
Açlık kan şekeri* (n=123)	86.0 (78.5-95.5)mg/dL
Glikolize hemoglobin* (n=80)	%5.1 (%4.9-%5.6)
Üre* (n=123)	17.0 (13.0-19.0)mg/dL
Kreatinin*	0.49 (0.44-0.54)mg/dL
Alanin aminotransferaz*	14.0 (11.0-19.0)U/L
Aspartat aminotransferaz*	13.0 (11.0-17.0)U/L
Alkalen Fosfataz* (n=114)	84.0 (68.0-101.0)U/L
Gama Glutamil Transferaz* (n=113)	10.0 (8.0-16.0)U/L
Total bilirubin* (n=123)	0.40 (0.30-0.50)mg/dL
Hemoglobin*	11.6 (11.1-12.3) g/dL
Hematokrit*	%34.5 (%32.8-%36.6)
Ortalama Korpuskuler Hacim*	87.1 (82.6-91.5)fL
Beyaz küre*	10125.0 (8775.0-11680.0)x10 ⁶ /l
Trombosit*	242000.0 (209000.0-290500.0)x10 ⁶ /L
İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı* (n=77)	7.5 (3.8-11.3)mg/g krea
Asprosin*	0.547 (0.298-0.838)ng/mL

*ortanca, 25-75 persentil aralığı

4.1. DİYABET DURUMUNA GÖRE DEĞİŞKENLERİN DURUMU

Diyabet durumuna göre değişkenlerin durumu Tablo 5'te incelendi. Erken doğum, yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği pregestasyonel diyabeti olan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.004$, sırasıyla). Sezaryen doğum ve polihidramniyos normal gebelik yaşayan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az orandaydı ($p=0.002$ & $p=0.01$, sırasıyla). Açlık kan şekeri normal gebelik yaşayan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ($p<0.001$). Pregestasyonel diyabeti olan gebelerin glikolize hemoglobini gestasyonel diyabeti olan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.001$). Asprosin düzeyi pregestasyonel diyabeti olan gebelerde diğer iki grupta yer alan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.002$). Diğer değişkenlerle diyabet durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 5. Diyabet durumuna göre değişkenlerin durumu

	Normal (n=41, %33.1)	Pregestasyonel (n=26, %21.0)	Gestasyonel (n=57, %46.0)	p
Yaş* (yıl)	28.0 (25.0-33.0)	31.0 (27.0-35.0)	30.0 (27.0-34.0)	0.11
Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekaare)		31.3 (26.9-35.9)	28.7 (25.9-32.0)	0.18
Obez		13 (56.5)	22 (38.6)	0.14
Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekaare)		34.6 (29.9-37.4)	31.2 (29.0-34.6)	0.15
Obez		15 (65.2)	31 (54.4)	0.38
Komplikasyonlar-Sonuçlar				
Erken Doğum	5 (12.2)	16 (61.5)	10 (17.5)	<0.001
Yoğun Bakım Yatışı	-	14 (53.8)	15 (26.3)	<0.001
Fetal Makrozomi	-	4 (15.4)	5 (8.8)	0.02
Intrauterin Büyüme Geriliği	3 (7.3)	9 (34.6)	6 (10.5)	0.004
Sezaryen	24 (58.5)	22 (84.6)	50 (87.7)	0.002
Polihidramniyoz	1 (2.4)	7 (26.9)	12 (21.1)	0.01
Oligohidramniyoz	3 (7.3)	4 (15.4)	2 (3.5)	0.14
Preeklampsi	-	1 (3.8)	3 (5.3)	0.42
Laboratuvar				
Açlık kan şekeri* (n=123)(mg/dL)	78.0 (73.0-84.0)	93.5 (84.0-118.0)	91.0 (82.5-97.0)	<0.001
Glikolize hemoglobin* (n=80) %		5.6 (5.1-6.1)	5.0 (4.8-5.4)	<0.001
Üre* (n=123)(mg/dL)	17.0 (15.0-19.0)	17.0 (13.0-24.0)	15.0 (13.0-17.0)	0.02
Kreatinin* (mg/dL)	0.46 (0.42-0.52)	0.52 (0.45-0.59)	0.49 (0.45-0.51)	0.04
Alanin aminotransferaz*(U/L)	14.0 (10.0-16.5)	17.0 (12.0-20.0)	15.0 (12.0-18.0)	0.46
Aspartat aminotransferaz*(U/L)	14.0 (12.0-16.0)	15.0 (11.0-17.0)	12.0 (10.0-16.0)	0.17
Alkalen Fosfataz* (n=114)(U/L)	84.0 (71.5-106.5)	84.5 (67.5-114.5)	78.5 (68.0-96.0)	0.34
Gama Glutamil Transferaz* (n=113) (U/L)	9.0 (8.0-12.0)	12.0 (9.0-20.5)	11.0 (8.0-15.5)	0.28
Total bilirubin* (n=123)(mg/dL)	0.4 (0.4-0.5)	0.5 (0.4-0.5)	0.4 (0.3-0.4)	0.02
Hemoglobin*(g/dL)	11.2 (10.6-11.9)	11.6 (11.2-12.5)	11.8 (11.2-12.3)	0.03
Hematokrit*(%)	33.3 (31.8-35.3)	35.4 (33.2-37.4)	34.8 (33.7-36.6)	0.04
Ortalama Korpuskuler Hacim* (MCV)(fL)	88.8 (83.3-92.0)	87.4 (82.6-92.2)	86.7 (81.9-90.7)	0.59
Beyaz küre* (x10 ⁶ /L)	9950.0 (8460.0-11480.0)	9730.0 (8880.0-10940.0)	10500.0 (9100.0-11890.0)	0.35
Trombosit* (x10 ⁶ /L)	239000.0 (203000.0-272000.0)	260000.0 (220000.0-294000.0)	240000.0 (212000.0-290000.0)	0.45
İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı* (n=77) (mg/g krea)		5.35 (3.15-11.50)	7.50 (4.70-10.90)	0.45
Asprosin* (ng/mL)	0.450 (0.221-1.028)	0.823 (0.616-1.028)	0.533 (0.278-0.805)	0.002

*ortanca, 25-75 persentil aralığı, Bonferonni düzeltmesi sonrası bu tabloda istatistiksel anlamlılık değeri p<0.017'dir.

4.2. ASPROSİN DÜZEYİNİN GEBELİĞİN PROGNOZUNDAKİ DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

Asprosin düzeylerinde pregestasyonel diyabette ve erken doğum varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik görülmekteydi ($p=0.002$ & $p=0.02$, sırasıyla). Gebelik öncesi obezite, gebelik sırasında obezite, yoğun bakım yatışı, fetal makrozomi, intrauterin büyüme geriliği, sezaryen doğum, polihidramniyoz, oligohidramniyoz ve preeklampsi ile asprosin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşmamaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6. Asprosinin Kategorik Değişkenlerle İlişkisinin İncelenmesi

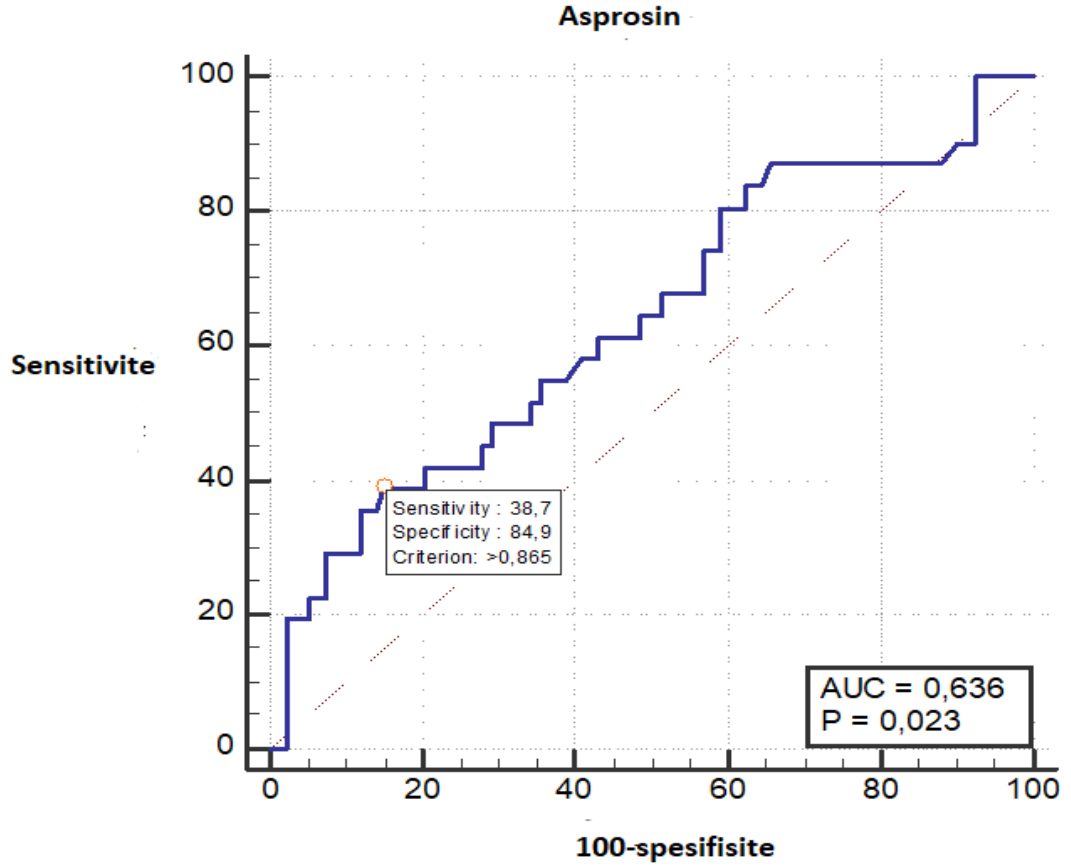
	Asprosin* (ng/mL)	p
Gebelik Öncesi Obezite		0.95
Yok	0.625 (0.298-0.865)	
Var	0.655 (0.413-0.820)	
Obezite		0.93
Yok	0.637 (0.298-0.865)	
Var	0.636 (0.413-0.829)	
Diyabet Durumu		0.002
Normal	0.450 (0.221-0.761)	
Pregestasyonel	0.823 (0.616-1.028)	
Gestasyonel	0.533 (0.278-0.805)	
Komplikasyonlar-Sonuçlar		
Erken Doğum		0.02
Yok	0.515 (0.278-0.805)	
Var	0.703 (0.427-0.992)	
Yoğun Bakım Yatışı		0.40
Yok	0.516 (0.305-0.817)	
Var	0.697 (0.278-0.950)	
Fetal Makrozomi		0.42
Yok	0.533 (0.298-0.832)	
Var	0.721 (0.487-0.859)	
Intrauterin Büyüme Geriliği		0.22
Yok	0.529 (0.298-0.823)	
Var	0.700 (0.386-0.960)	
Sezaryen		0.37
Yok	0.514 (0.295-0.789)	
Var	0.621 (0.298-0.842)	
Polihidramniyoz		0.40
Yok	0.574 (0.319-0.838)	
Var	0.464 (0.272-0.820)	
Oligohidramniyoz		0.76
Yok	0.542 (0.298-0.838)	
Var	0.703 (0.354-0.823)	
Preeklampsi		0.79
Yok	0.547 (0.298-0.838)	
Var	0.590 (0.337-1.131)	

*ortanca, 25-75 persentil aralığı

4.3. ERKEN DOĞUM İLE ASPROSİN DÜZEYİ VE DİĞER DEĞİŞKENLERİN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Tablo 7. Erken Doğumu Öngören Asprosin Düzeyi ROC Analizi Sonuçları

Kesim Noktası (ng/mL)	Eğri Altında Kalan Alan	%95 Güven Aralığı	P	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)
0.865	0.636	0.519-0.754	0.02	38.7	84.9



Şekil 1. Erken Doğumu Öngören Asprosin Düzeyi

Erken doğumu öngören asprosin düzeyi kesim noktasını saptayabilmek için ROC analizi yapıldı. Kesim noktası değeri 0.865 (ng/mL) olarak saptandı. Eğri altında kalan alan 0.636, %95 güven aralığı 0.519-0.754 ve p=0.02 idi. Sensitivite %38.7 iken spesifisite ise %84.9 idi (Tablo 7, Şekil 1).

Tablo 8. Erken Doğum İle Diğer Değişkenlerin İlişkisinin İncelenmesi

	Erken Doğum		
	Yok (n=93, %75.0) (n,%)	Var (n=31, %25.0) (n,%)	p
Yaş* (yıl)	29.0 (26.0-33.0)	32.0 (27.5-34.5)	0.19
Gebelik zamanı* (hafta)	29.0 (27.0-32.0)	27.0 (25.0-31.0)	0.06
Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekaare)	28.8 (26.0-32.6)	30.1 (26.3-33.3)	0.54
Obez	22 (39.3)	13 (54.2)	0.22
Vücut Kitle İndeksi* (n=80) (kilogram/metrekaare)	31.4 (29.1-35.7)	33.4 (28.2-36.4)	0.73
Obez	31 (55.4)	15 (62.5)	0.55
Dişabet Durumu			<0.001
Normal	36 (38.7)	5 (16.1)	
Pregestasyonel	10 (10.8)	16 (51.6)	
Gestasyonel	47 (50.5)	10 (32.5)	
Komplikasyonlar-Sonuçlar			
Yoğun Bakım Yatışı	12 (12.9)	17 (54.8)	<0.001
Fetal Makrozomi	7 (7.5)	2 (6.5)	1.0
Intrauterin Büyüme Geriliğı	6 (6.5)	12 (38.7)	<0.001
Sezaryen	71 (76.3)	25 (80.6)	0.62
Polihidramniyoz	14 (15.1)	6 (19.4)	0.57
Oligohidramniyoz	7 (7.5)	2 (6.5)	1.0
Preeklampsi	1 (1.1)	3 (9.7)	0.05
Laboratuvar			
Açlık kan şekeri* (n=123)(mg/dL)	85.0 (77.0-92.5)	89.0 (81.5-101.5)	0.07
Glikolize hemoglobin* (n=80)(%)	5.1 (4.9-5.5)	5.5 (5.0-5.9)	0.09
Üre* (n=123) (mg/dL)	16.0 (13.0-18.0)	17.0 (14.0-19.0)	0.14
Kreatinin*(mg/dL)	0.49 (0.44-0.54)	0.49 (0.44-0.54)	0.87
Alanin aminotransferaz*(U/L)	14.0 (10.0-17.5)	17.0 (13.0-20.0)	0.04
Aspartat aminotransferaz*(U/L)	13.0 (10.0-16.5)	14.0 (12.0-17.0)	0.19
Alkalen Fosfataz* (n=114)(U/L)	84.0 (69.0-103.0)	78.0 (66.0-97.0)	0.33
Gama Glutamil Transferaz* (n=113)(U/L)	10.0 (8.0-16.0)	11.0 (9.0-18.0)	0.21
Total bilirubin* (n=123)(mg/dL)	0.4 (0.4-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.62
Hemoglobin*(g/dL)	11.6 (11.1-12.4)	11.4 (11.1-12.1)	0.63
Hematokrit*(%)	34.7 (32.6-36.7)	34.3 (32.9-35.5)	0.76
Ortalama Korpuskuler Hacim*(fL)	87.3 (82.6-91.2)	86.8 (82.5-92.3)	0.40
Beyaz küre*(x10 ⁶ /L)	9820.0 (8670.0-11610.0)	10500.0 (9095.0-11825.0)	0.38
Trombosit*(x10 ⁶ /L)	240000.0 (208000.0- 290000.0)	254000.0 (224000.0- 290500.0)	0.42
İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı* (n=77)(mg/g krea)	7.70 (3.70-12.60)	5.25 (3.80-8.75)	0.17
Asprosin*(ng/mL)	0.515 (0.278- 0.805)	0.703 (0.427- 0.992)	0.02

*ortanca, 25-75 persentil aralığı

Erken doğum ile diğer değişkenlerin ilişkisi Tablo 8’te incelendi. Pregestasyonel diyabeti olanlarda normal gebelik yaşayanlara ve gestasyonel diyabeti olanlara göre erken doğum ihtimali istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak görüldü ($p<0.001$). Erken doğum görülenlerde aynı zamanda yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği de istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla oranda saptandı ($p<0.001$ & $p<0.001$). Erken doğum görülen gebelerin asprosin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$).

Tablo 9. Erken Doğum İle İlişkili Değişkenlerin Lojistik Regresyon Analizi

	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	P
Yaş	1.03	0.94-1.14	0.54
Gebelik Zamanı	0.81	0.69-0.95	0.009
Diyabet Durumu			0.002
Normal	Referans		
Pregestasyonel	7.53	1.57-36.10	0.01
Gestasyonel	0.67	0.17-2.64	0.57
Açlık Kan Şekeri(mg/dL)	1.00	0.97-1.04	0.84
Alanin aminotransferaz(U/L)	1.03	0.97-1.09	0.37
Asprosin (ng/mL)	2.49	0.69-9.04	0.17

Erken doğum ihtimalini diğer değişkenlerden bağımsız şekilde etkileyen değişkenleri saptamak için yaşa ek olarak $p<0.10$ olan değişkenler modele dahil edilerek binary lojistik regresyon analizi yapıldı. Erken doğum ihtimalini artan her bir gebelik haftası artışı %19 azaltırken (OR: 0.81, %95 GA 0.69-0.95), pregestasyonel diyabet varlığı (normal gebeliğe göre) 7.5 kat arttırmaktaydı (OR: 7.53, %95 GA 1.57-36.10) (Tablo 9).

4.4. ASPROSİNİN DİĞER SAYISAL DEĞİŞKENLERLE KORELASYONUNUN İNCELENMESİ

Tablo 10. Tüm Gebelerde Asprosinin Diğer Sayısal Değişkenlerle Korelasyonunun İncelenmesi

	Korelasyon Katsayısı	P
Yaş	0.09	0.35
Gebelik Zamanı	0.03	0.73
Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi	0.002	0.99
Vücut Kitle İndeksi	0.05	0.68
Açlık Kan Şekeri	0.14	0.12
Glikolize hemoglobin	0.18	0.11
Üre	0.08	0.39
Kreatinin	0.12	0.17
Alanin aminotransferaz	-0.03	0.74
Aspartat aminotransferaz	0.03	0.70
Alkalen Fosfataz	-0.02	0.80
Gama Glutamil Transferaz	0.14	0.15
Total bilirubin	-0.02	0.81
Hemoglobin	-0.03	0.75
Hematokrit	0.02	0.87
Ortalama Korpuskuler Hacim	-0.04	0.65
Beyaz küre	0.06	0.53
Trombosit	0.05	0.57
İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı	0.07	0.55

Tüm gebelerin dahil edilerek asprosinin diğer sayısal değişkenlerle korelasyonu Tablo 10’da incelendi. Asprosin düzeyi ile hiçbir sayısal değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 11. Diyabet Durumuna Göre Asprosinin Diğer Sayısal Değişkenlerle Korelasyonunun İncelenmesi

	Normal		Pregestasyonel		Gestasyonel	
	KK	P	KK	P	KK	P
Yaş	0.03	0.88	0.15	0.47	0.05	0.72
Gebelik Zamanı	-0.15	0.35	0.15	0.48	0.06	0.66
Gebelik Öncesi Vücut Kitle İndeksi	-	-	-0.33	0.13	0.06	0.64
Vücut Kitle İndeksi	-	-	-0.19	0.40	0.12	0.36
Açlık Kan Şekeri	0.23	0.15	0.03	0.90	-0.10	0.45
Glikolize hemoglobin	-	-	-0.01	0.98	0.10	0.47
Üre	0.09	0.57	0.06	0.76	0.04	0.76
Kreatinin	0.43	0.005	-0.12	0.56	-0.04	0.77
Alanin aminotransferaz	-0.18	0.26	-0.05	0.82	-0.03	0.85
Aspartat aminotransferaz	-0.10	0.52	0.34	0.09	-0.12	0.38
Alkalen Fosfataz	-0.02	0.90	-0.08	0.73	-0.01	0.97
Gama Glutamil Transferaz	0.04	0.83	0.22	0.28	-0.01	0.93
Total bilirubin	-0.06	0.71	-0.10	0.97	-0.07	0.63
Hemoglobin	0.05	0.78	-0.15	0.48	-0.13	0.32
Hematokrit	0.07	0.67	-0.13	0.54	-0.11	0.43
Ortalama Korpuskuler Hacim	-0.17	0.29	0.07	0.73	-0.002	0.99
Beyaz küre	-0.13	0.42	0.21	0.31	0.12	0.39
Trombosit	0.14	0.38	0.20	0.34	-0.15	0.27
İdrar mikroalbumin/kreatinin oranı	-	-	0.34	0.11	0.01	0.96

KK: Korelasyon Katsayısı

Gebeler diyabet durumuna göre kategorize edilerek asprosinin diğer sayısal değişkenlerle korelasyonu Tablo 11’de incelendi. Pregestasyonel diyabeti olan, gestasyonel diyabete sahip gebelerde ve normal gebelerde asprosin düzeyi ile diğer sayısal değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, gestasyonel ve pregestasyonel diyabetes mellitusu olan gebelerde plazma asprosin düzeyinin gebelik prognozu ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Çalışmaya 124 hasta dahil edildi, bu hastaların 57 tanesi gestasyonel diyabeti olan, 26 tanesi pregestasyonel diyabeti olan gebe(20 tane Tip2 DM, 6 tane Tip1 DM, 41 tanesi sağlıklı gebeden oluşmaktaydı. Çalışmanın istatistiksel analizi sonucunda asprosin düzeylerinde, pregestasyonel diyabette ve erken doğum varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik saptandı ($p=0.002$ & $p=0.02$, sırasıyla). Pregestasyonel diyabeti olanlarda normal gebelik yaşayanlara ve gestasyonel diyabeti olanlara göre erken doğum ihtimali istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak görüldü ($p<0.001$). Erken doğum görülenlerde aynı zamanda yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği de istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla oranda saptandı ($p<0.001$ & $p<0.001$). Erken doğum görülen gebelerin asprosin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.02$). Erken doğum, yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği pregestasyonel diyabeti olan gebelerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.004$, sırasıyla).

Literatürde yapılan araştırmalar, asprosin ile diyabet gelişimi arasında belirgin bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu durum, asprosinin diyabetin gelecekteki yönetimi ve tedavisi için yeni bir hedef olabileceğini göstermektedir [173].

Bazı yayınlarda, dolaşımdaki asprosin ve insülin direnci seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişkilere odaklanılarak farelerde ve insanlarda yapılan araştırmalara atıfta bulunulmuş ve insülin direnci olan farelerde ve insanlarda artmış plazma asprosin seviyelerinin tespit edildiği bildirilmiştir [200]. Wang ve ekibinin yaptığı çalışmada, normal glukoz regülasyonu (NGR), bozulmuş glukoz regülasyonu (IGR) ve yeni teşhis edilen tip 2 diyabet (nT2DM) olan hastaları içeren kesitsel bir çalışmada, özellikle IGR deneklerinde, IGR ve nT2DM gruplarında NGR grubuna kıyasla daha yüksek plazma asprosin seviyeleri olduğu gözlemlenmiştir [201].

Hastane tabanlı bir vaka kontrol çalışmasında 170 kişinin katılımıyla gerçekleştirilen araştırma, T2DM'li yetişkinlerde serum asprosin seviyelerinin diğer

kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu ve T2DM hastalarında açlık glukozu ile serum asprosin seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki bulunduğunu gösterdi. Bu bulgu, diğer çok sayıda çalışma ile uyumluluk göstermektedir [201-204]. Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalar, tip 1 diyabet (T1DM) ve T2DM hastalarında kan glukozunda dalgalanmaların, serum asprosin seviyelerinde olumsuz bir etkiye yol açtığını göstermiştir [203, 205]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmalarla uyumlu olarak gebelik öncesinde T1DM veya T2DM tanısı alan gebelerin serum asprosin düzeyi, diyabeti olmayan kontrol grubuna göre istatistiksel çalışmada anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.002$).

Baykuş ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, 30 gestasyonel diyabetli, 30 preeklampsili, 30 şiddetli preeklampsili, 30 intrauterin gelişme geriliği olan, 29 makrozomik fetüslü ve 30 sağlıklı gebenin bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmada, GDM'li, preeklampsi, şiddetli preeklampsi ve makrozomik fetüsü olan annelerde ve yenidoğanlarda (göbek kordonundan alınan) asprosin düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir [185]. Bizim çalışmamızda literatürdeki bu çalışmadan farklı olarak, GDM'li gebelerde serum asprosin düzeyi kontrol grubundaki gebelere göre yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,5$). Ayrıca, çalışmamızda preeklampsili 4(%3.2) gebe, makrozomik fetüslü 9(%7.3)gebe, intrauterin gelişim geriliği olan 18(14.5) gebe bulunmaktaydı ve serum asprosin düzeyi ile bu komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Bunun sebebi dahil edilen hasta sayımızın az olması olabilir. Daha geniş hasta grubu ile çalışmaya ihtiyaç vardır.

Zhong ve arkadaşları tarafından, 18-20 haftalık, 24-28 haftalık ve doğum öncesi dönemde olan GDM (gestasyonel diyabet) ve NGT (normal glukoz tolerans) olan kadınların asprosin seviyelerini inceleyen bir araştırma yapılmıştır. Sonuçlar, 18-20 haftalık ve doğum öncesi dönemde GDM olan kadınlarda, NGT olanlardan daha yüksek asprosin seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (18-20 hafta, $p < 0.001$; prenatal, $p = 0.014$). Ancak, 24-28 haftalık dönemde, GDM ve NGT olan gebeler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0.118$). Araştırmacılar, asprosinin insan plasentasında üretildiği ve GDM ile ilişkili olan kadınların ve çocuklarının plazmasında yükseldiği sonucuna varmışlardır. Bu nedenle, GDM riski taşıyan

gebeleri belirlemek ve erken teşhis koymak için standart OGTT testi kullanılmadan önce asprosinin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [171]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışma ile uyumlu şekilde 24-28 gebelik haftasında gestasyonel diyabet tanısı alan gebeler ve diyabeti olmayan gebelerin serum asprosin düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,5$).

Hoffman ve arkadaşları, 247 gebeyi kapsayan bir çalışmada, anne ve fetal göbek kordonu asprosin konsantrasyonları ile yaş, BMI, GDM, kan şekeri, HbA1c ve diğer klinik parametreler arasındaki potansiyel ilişkiyi araştırmayı amaçladılar. Maternal ve fetal plazma asprosin düzeyleri arasında güçlü korelasyonlar bulundu; her ikisi de normal kilolu ve obez kadınlarda GDM ile arttığı görülmüştür. Ancak plazma asprosin konsantrasyonlarının yaş, BMI, insülin ve glukoz düzeyleri, HbA1c, serum trigliseridleri, kolesterol, LDL, HDL, kolesterol/HDL oranı, kortizol, plasental ağırlık, gebelik haftası, fetal cinsiyet, doğum ağırlığı, gebelik yüzdesi ile korelasyon analizleri korelasyon analizleri ve doğum uzunluğu anlamlı sonuçlar vermedi [206]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışma ile uyumlu olarak gebelerde plazma asprosin düzeyi ile yaş, BMI, açlık kan şekeri, HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yukarıda bahsettiğimiz literatürdeki çalışmalarda saptanan bulgulara ek olarak çalışmamızda gebelerden alınan serum asprosin düzeylerinde, pregestasyonel diyabette ve erken doğum varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik saptandı ($p=0.002$ & $p=0.02$, sırasıyla). Çalışmamızda erken doğumu öngörebilecek asprosin düzeyi kesim noktasını saptayabilmek için ROC analizi yapıldı. Kesim noktası değeri 0.865 (ng/mL) olarak saptandı. Çalışmamızın sonucuna göre serum asprosin düzeyi pregestasyonel dm olan hastalarda erken doğum riskini öngörüyor olabilir fakat daha geniş hasta popülasyonlarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Asprosin, ilk olarak Romere ve arkadaşları tarafından 2016'da yeni bir glukojenik protein adipokin olarak keşfedildi [161]. Şu anda hamile kadınlar veya çocuklardaki asprosin düzeylerine ilişkin çok az veri mevcuttur[207]. Şimdiye kadar üç klinik çalışma anne ve yenidoğan asprosin düzeylerini ele alırken[171, 185, 206] üç çalışma ise fazla kilolu ve obez çocuklarda serum asprosin düzeyini inceledi[208-210]. Yeni bir biyomarker olan asprosinin, gebelikte diyabeti olan gebelerin gebelik

prognozu ile arasındaki ilişkiyi öngörmek için daha çok ölçümlü ve daha geniş hasta popülasyonlu çalışmaya ihtiyaç vardır.

Malaza ve arkadaşları, 1993'ten 2021'e kadar 196.232 katılımcıyı içeren ve 13 hamilelik sonucunu inceleyen 20 makaleyi inceledi. Sezaryen, erken doğum, konjenital anomaliler, preeklamps, neonatal hipoglisemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul, ölü doğum, düşük Apgar skoru, fetal makrozomi, doğum indüksiyonu, solunum sıkıntısı sendromu ve düşükleri içeren 13 gebelik sonucu karşılaştırılmış. İncelemede, pregestasyonel diyabetin, gebelik komplikasyonlarıyla gestasyonel diyabetes mellitustan (GDM) daha güçlü bir şekilde bağlantılı olduğunu ortaya çıkardı. Bu derlemede elde edilen bulgular ile pregestasyonel diyabetin GDM'den daha sık gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [100].

2019 yılında yapılan bir çalışmada Stogianni ve arkadaşları pregestasyonel T2DM (%46,0) ve T1DM'de (%35,0) GDM'ye (%12,0) kıyasla daha yüksek preterm doğum oranları bulmuşlardır. Pregestasyonel T1DM'de ayrıca GDM'den daha yüksek erken doğum oranları vardı [211]. 2020 yılında yapılan bir çalışmada Yamamoto ve arkadaşlarının T1DM'li 157, T2DM'li 267 ve GDM'li 3256 hamile kadın arasında GDM'ye (%14,0) kıyasla T1DM (%55,5) ve T2DM (%31,0) için yoğun bakıma kabul oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [212]. Bizim çalışmamızda literatürdeki bu çalışmalarla uyumlu olarak pregestasyonel diyabeti olan gebelerde erken doğum ve yoğun bakım yatışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi ($p < 0.001$ & $p < 0.001$, sırasıyla). Çalışmamıza göre erken doğum ihtimalini pregestasyonel diyabet varlığı (normal gebeliğe göre) 7.5 kat arttırmaktaydı.

Capopiang ve arkadaşları, 58 pregestasyonel diyabetli ve 116 diyabeti olmayan bireyi içeren bir kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada, pregestasyonel diyabeti olan bir grup hastada anne-fetal ve neonatal klinik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladılar. PGDM grubunda fetal büyüme bozukluklarının daha yaygın olduğu tespit edildi (%19; p değeri $< 0,0001$). Diyabetik annelere tip 1 diyabet teşhisi konulan fetüslerde fetal makrozomi (fetal büyüme ≥ 95 . persentil) bulgularına sık rastlandı (p -değeri < 0.0001). Fetal büyüme kısıtlaması (FGR) (fetal büyüme < 5 . persentil) ise tip 2 diyabetli hastalarda daha sık görüldü (%21.4; p -değeri: 0.02) [213]. Bizim çalışmamızda pregestasyonel gebelerin 6 tanesi Tip 1 DM, 22 tanesi Tip 2 DM

idi. Literatürdeki bu çalışma ile uyumlu olarak pregestayonel diyabeti olan, çoğunlukla Tip2 DM olan, gebelerde intrauterin büyüme geriliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi ($p=0.004$).

Jian ve arkadaşları, 1328 erken doğum vakası ve 1328 hamile term kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada, anormal prezentasyon ve fetal büyüme kısıtlaması başta olmak üzere fetal komplikasyonların preterm grupta daha sık tespit edildiğini bulmuşlardır [214]. Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmayla uyumlu olarak erken doğum görülenlerde, intrauterin büyüme geriliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla oranda saptandı ($p<0.001$).

5.1. KISITLAMALAR

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan ilki, süre kısıtlamamız olması nedeniyle dahil edilen hasta sayısı daha az olduğundan örneklem büyüklüğümüz nispeten küçüktür. Ayrıca diyabet durumu ve sezaryen arasında anlamlı ilişkinin saptanmamış olmasının nedeni olarak, kontrol grubu olan diyabeti olmayan gebe grubunda çoğu gebede mükerrer sezaryen öyküsü olmasından dolayı doğumun sezaryen olarak yapılmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Diğer kısıtlamamızı, dahil edilen gebe gruplarında farklı trimesterlerde serum asprosin düzeylerinin çalışılmaması olarak öngörüyoruz. Daha kesin sonuçlar verebilecek daha büyük popülasyonlu ve daha fazla ölçümlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonucuna göre serum asprosin düzeylerinde pregestasyonel diyabette ve erken doğum varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseklik görülmekteydi ($p=0.002$ & $p=0.02$, sırasıyla). Pregestasyonel diyabeti olan gebelerde; erken doğum, yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülmekteydi ($p<0.001$ & $p<0.001$ & $p=0.004$, sırasıyla). Erken doğum görülenlerde aynı zamanda yoğun bakım yatışı ve intrauterin büyüme geriliği de istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla oranda saptandı ($p<0.001$ & $p<0.001$). Erken doğumun maternal ve fetal olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğuna dair literatürde pek çok çalışma vardır.

Çalışmamızda erken doğumu öngörebilecek asprosin düzeyi kesim noktasını saptayabilmek için ROC analizi yapıldı ve kesim noktası değeri 0.865 (ng/mL) olarak saptandı. Çalışmamızın sonucuna göre serum asprosin düzeyi pregestasyonel dm olan hastalarda erken doğum riskini öngörüyor olabilir fakat bulgularımızı teyit etmemiz için daha geniş hasta popülasyonlarında yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca asprosinin GDM tanısında kullanımına ilişkin daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip gelecekteki çalışmalar, asprosinin GDM riskinin erken tespitindeki ve OGTT olmadan GDM tanısı koymadaki rolünü daha da aydınlatılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Cole, J.B. and J.C. Florez, *Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications*. Nat Rev Nephrol, 2020. **16**(7): p. 377-390.
2. Karamanou, M., et al., *Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors*. World J Diabetes, 2016. **7**(1): p. 1-7.
3. Demir, S., et al., *Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications*. Adv Sci (Weinh), 2021. **8**(18): p. e2100275.
4. Saravanan, P., *Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020. **8**(9): p. 793-800.
5. Bennewitz, H.G., *De diabete mellito, graviditatis symptomate*. 1824, Typis Ioannis Friderici Starckii.
6. Plows, J.F., et al., *The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(11).
7. Kulshrestha, V. and N. Agarwal, *Maternal complications in pregnancy with diabetes*. J Pak Med Assoc, 2016. **66**(9 Suppl 1): p. S74-7.
8. Ye, W., et al., *Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2022. **377**: p. e067946.
9. Bhadel, P., et al., *Asprosin and type 2 diabetes mellitus: a novel potential therapeutic implication*. J Biol Regul Homeost Agents, 2020. **34**(1).
10. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**(Suppl 1): p. S67-74.
11. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2006. **29 Suppl 1**: p. S43-8.
12. Cho, N.H., et al., *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045*. Diabetes Res Clin Pract, 2018. **138**: p. 271-281.
13. *Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021*. Lancet, 2023. **402**(10397): p. 203-234.
14. Haller, M.J., M.A. Atkinson, and D. Schatz, *Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management*. Pediatr Clin North Am, 2005. **52**(6): p. 1553-78.

15. Jones, A.G. and A.T. Hattersley, *The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes*. Diabet Med, 2013. **30**(7): p. 803-17.
16. McLaughlin, K.A., et al., *Identification of Tetraspanin-7 as a Target of Autoantibodies in Type 1 Diabetes*. Diabetes, 2016. **65**(6): p. 1690-8.
17. Ziegler, A.G., et al., *Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children*. Jama, 2013. **309**(23): p. 2473-9.
18. Pippitt, K., M. Li, and H.E. Gurgle, *Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis*. Am Fam Physician, 2016. **93**(2): p. 103-9.
19. Blonde, L., et al., *American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update*. Endocr Pract, 2022. **28**(10): p. 923-1049.
20. Gambino, R., *Glucose: A Simple Molecule That Is Not Simple to Quantify*. Clinical Chemistry, 2007. **53**(12): p. 2040-2041.
21. Association, A.D., *Standards of Medical Care in Diabetes—2009*. Diabetes Care, 2009. **32**(Supplement_1): p. S13-S61.
22. Committee, T.I.E., *International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(7): p. 1327-1334.
23. Association, A.D., *Standards of Medical Care in Diabetes—2014*. Diabetes Care, 2013. **37**(Supplement_1): p. S14-S80.
24. Zito, G., et al., *Gestational diabetes mellitus: Prevention, diagnosis and treatment. A fresh look to a busy corner*. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine, 2020. **13**: p. 529-541.
25. Ferrara, A., et al., *Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1625-1630.
26. Zhu, Y. and C. Zhang, *Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective*. Curr Diab Rep, 2016. **16**(1): p. 7.
27. *Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 406-416.
28. *National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013*. Obstet Gynecol, 2013. **122**(2 Pt 1): p. 358-369.

29. 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024*. Diabetes Care, 2024. **47**(Suppl 1): p. S20-s42.
30. *ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus*. Obstet Gynecol, 2018. **131**(2): p. e49-e64.
31. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 1997. **20**(7): p. 1183-97.
32. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 1**(Suppl 1): p. S62-7.
33. Maahs, D.M., et al., *Epidemiology of type 1 diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. **39**(3): p. 481-97.
34. Hattersley, A., et al., *The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes, 2009. **10 Suppl 12**: p. 33-42.
35. In't Veld, P., *Insulitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion*. Islets, 2011. **3**(4): p. 131-8.
36. Butler, P.C., et al., *The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007. **3**(11): p. 758-68.
37. Bingley, P.J., *Clinical applications of diabetes antibody testing*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(1): p. 25-33.
38. Roep, B.O. and M. Peakman, *Diabetogenic T lymphocytes in human Type 1 diabetes*. Curr Opin Immunol, 2011. **23**(6): p. 746-53.
39. Ziegler, A.G. and G.T. Nepom, *Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes*. Immunity, 2010. **32**(4): p. 468-78.
40. Lendrum, R., G. Walker, and D.R. Gamble, *Islet-cell antibodies in juvenile diabetes mellitus of recent onset*. Lancet, 1975. **1**(7912): p. 880-2.
41. Bottazzo, G.F., A. Florin-Christensen, and D. Doniach, *Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies*. Lancet, 1974. **2**(7892): p. 1279-83.
42. Gorsuch, A.N., et al., *Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus*. Lancet, 1981. **2**(8260-61): p. 1363-5.
43. Tarn, A.C., et al., *Predicting insulin-dependent diabetes*. Lancet, 1988. **1**(8590): p. 845-50.

44. Thomas, N.J., et al., *Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(2): p. 122-129.
45. Dabelea, D., et al., *Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study*. Pediatrics, 2014. **133**(4): p. e938-45.
46. Ostman, J., et al., *Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002*. J Intern Med, 2008. **263**(4): p. 386-94.
47. Atkinson, M.A., G.S. Eisenbarth, and A.W. Michels, *Type 1 diabetes*. Lancet, 2014. **383**(9911): p. 69-82.
48. Moltchanova, E.V., et al., *Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide*. Diabet Med, 2009. **26**(7): p. 673-8.
49. Kahn, H.S., et al., *Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth: The SEARCH for Diabetes in Youth Study*. Diabetes Care, 2009. **32**(11): p. 2010-5.
50. DiMeglio, L.A., C. Evans-Molina, and R.A. Oram, *Type 1 diabetes*. Lancet, 2018. **391**(10138): p. 2449-2462.
51. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2005. **353**(25): p. 2643-53.
52. Nathan, D.M., et al., *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005)*. Arch Intern Med, 2009. **169**(14): p. 1307-16.
53. Tripathi, B.K. and A.K. Srivastava, *Diabetes mellitus: complications and therapeutics*. Med Sci Monit, 2006. **12**(7): p. Ra130-47.
54. Chen, L., D.J. Magliano, and P.Z. Zimmet, *The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives*. Nat Rev Endocrinol, 2011. **8**(4): p. 228-36.
55. Rizza, R.A., *Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy*. Diabetes, 2010. **59**(11): p. 2697-707.
56. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. Lancet, 2014. **383**(9922): p. 1068-83.

57. Chen, C., et al., *Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis*. Mol Metab, 2017. **6**(9): p. 943-957.
58. Costes, S., et al., *β -Cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few?* Diabetes, 2013. **62**(2): p. 327-35.
59. Lee, Y.H., et al., *Glucagon is the key factor in the development of diabetes*. Diabetologia, 2016. **59**(7): p. 1372-1375.
60. Smushkin, G. and A. Vella, *Genetics of type 2 diabetes*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010. **13**(4): p. 471-7.
61. Sladek, R., et al., *A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes*. Nature, 2007. **445**(7130): p. 881-5.
62. *Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls*. Nature, 2007. **447**(7145): p. 661-78.
63. van Exel, E., et al., *Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study*. Diabetes, 2002. **51**(4): p. 1088-92.
64. Franks, P.W. and M.I. McCarthy, *Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity*. Science, 2016. **354**(6308): p. 69-73.
65. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
66. Zimmet, P., K.G. Alberti, and J. Shaw, *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature, 2001. **414**(6865): p. 782-7.
67. Hu, F.B., et al., *Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women*. N Engl J Med, 2001. **345**(11): p. 790-7.
68. Manson, J.E., et al., *A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians*. Am J Med, 2000. **109**(7): p. 538-42.
69. Cullmann, M., A. Hilding, and C.G. Östenson, *Alcohol consumption and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes development in a Swedish population*. Diabet Med, 2012. **29**(4): p. 441-52.
70. Belkina, A.C. and G.V. Denis, *Obesity genes and insulin resistance*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010. **17**(5): p. 472-7.
71. Hotamisligil, G.S., *Inflammation and metabolic disorders*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 860-7.

72. Wu, Y., et al., *Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention*. International Journal of Medical Sciences, 2014. **11**(11): p. 1185-1200.
73. Chaturvedi, N., *The burden of diabetes and its complications: trends and implications for intervention*. Diabetes Res Clin Pract, 2007. **76 Suppl 1**: p. S3-12.
74. Vigersky, R.A., *An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Sci Technol, 2011. **5**(2): p. 245-50.
75. Sanghera, D.K. and P.R. Blackett, *Type 2 Diabetes Genetics: Beyond GWAS*. J Diabetes Metab, 2012. **3**(198).
76. Fong, D.S., et al., *Retinopathy in diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S84-7.
77. Zhao, Y., Z. Jiang, and C. Guo, *New hope for type 2 diabetics: targeting insulin resistance through the immune modulation of stem cells*. Autoimmun Rev, 2011. **11**(2): p. 137-42.
78. *Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance*. National Diabetes Data Group. Diabetes, 1979. **28**(12): p. 1039-57.
79. Metzger, B.E., et al., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care, 2010. **33**(3): p. 676-82.
80. Organization, W.H., *Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy*. 2013, World Health Organization.
81. Bevier, W.C., L. Jovanovic-Peterson, and C.M. Peterson, *Pancreatic disorders of pregnancy. Diagnosis, management, and outcome of gestational diabetes*. Endocrinol Metab Clin North Am, 1995. **24**(1): p. 103-38.
82. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34 Suppl 1**(Suppl 1): p. S62-9.
83. Moses, R.G., *Gestational diabetes mellitus: implications of an increased frequency with IADPSG criteria*. Diabetes Care, 2012. **35**(3): p. 461-2.
84. Catalano, P.M., et al., *Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(6 Pt 1): p. 1667-72.
85. Alfadhli, E.M., *Gestational diabetes mellitus*. Saudi Med J, 2015. **36**(4): p. 399-406.

86. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2008. **358**(19): p. 1991-2002.
87. Kjos, S.L. and T.A. Buchanan, *Gestational diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1749-56.
88. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. Jama, 1997. **278**(13): p. 1078-83.
89. Blumer, I., et al., *Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(11): p. 4227-49.
90. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2007. **30 Suppl 2**: p. S251-60.
91. Newman, C., A. Ero, and F.P. Dunne, *Glycaemic control and novel technology management strategies in pregestational diabetes mellitus*. Front Endocrinol (Lausanne), 2022. **13**: p. 1109825.
92. Chivese, T., et al., *IDF Diabetes Atlas: The prevalence of pre-existing diabetes in pregnancy - A systematic review and meta-analysis of studies published during 2010-2020*. Diabetes Res Clin Pract, 2022. **183**: p. 109049.
93. Coton, S.J., I. Nazareth, and I. Petersen, *A cohort study of trends in the prevalence of pregestational diabetes in pregnancy recorded in UK general practice between 1995 and 2012*. BMJ Open, 2016. **6**(1): p. e009494.
94. Lascar, N., et al., *Type 2 diabetes in adolescents and young adults*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(1): p. 69-80.
95. Rafei, A., et al., *Obesity Incidence in U.S. Children and Young Adults: A Pooled Analysis*. Am J Prev Med, 2022. **63**(1): p. 51-59.
96. Thibault, V., et al., *Factors that could explain the increasing prevalence of type 2 diabetes among adults in a Canadian province: a critical review and analysis*. Diabetol Metab Syndr, 2016. **8**: p. 71.
97. Alexopoulos, A.S., R. Blair, and A.L. Peters, *Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review*. Jama, 2019. **321**(18): p. 1811-1819.
98. Dabelea, D., et al., *Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships*. Diabetes, 2000. **49**(12): p. 2208-11.

99. Holmes, V.A., et al., *Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial*. Diabetes Care, 2011. **34**(8): p. 1683-8.
100. Malaza, N., et al., *A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(17).
101. Pitchika, A., et al., *Associations of maternal type 1 diabetes with childhood adiposity and metabolic health in the offspring: a prospective cohort study*. Diabetologia, 2018. **61**(11): p. 2319-2332.
102. Yu, L., et al., *Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes*. Oncotarget, 2017. **8**(37): p. 61048-61056.
103. Xiang, A.H., et al., *Maternal Type 1 Diabetes and Risk of Autism in Offspring*. Jama, 2018. **320**(1): p. 89-91.
104. Qiao, L.X., et al., *Follow-up study of neurodevelopment in 2-year-old infants who had suffered from neonatal hypoglycemia*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 133.
105. Committee, A.D.A.P.P., *15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Diabetes Care, 2021. **45**(Supplement_1): p. S232-S243.
106. Gonzalez-Gonzalez, N.L., et al., *Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(1): p. 43-9.
107. Guerin, A., R. Nisenbaum, and J.G. Ray, *Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes*. Diabetes Care, 2007. **30**(7): p. 1920-5.
108. Ludvigsson, J.F., et al., *Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study*. Ann Intern Med, 2019. **170**(10): p. 691-701.
109. Feig, D., et al., *248-OR: MiTy kids: Follow-up of offspring exposed to metformin in-utero in mothers with type 2 diabetes in the MiTy trial*. Diabetes, 2022. **71**(Supplement_1).
110. *15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022*. Diabetes Care, 2022. **45**(Suppl 1): p. S232-s243.
111. *National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines, in Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2020.: London.

112. Tennant, P.W., et al., *Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study*. Diabetologia, 2014. **57**(2): p. 285-94.
113. Cleary, E.M., S.F. Thung, and E.O. Buschur, *Pregestational Diabetes Mellitus*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).
114. *14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S183-s192.
115. Hernandez, T.L., et al., *Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged?* Diabetes Care, 2011. **34**(7): p. 1660-8.
116. *ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling*. Obstet Gynecol, 2019. **133**(1): p. e78-e89.
117. Alexander, E.K., et al., *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid, 2017. **27**(3): p. 315-389.
118. Fösel, S., *Transient and permanent neonatal diabetes*. Eur J Pediatr, 1995. **154**(12): p. 944-8.
119. Aguilar-Bryan, L. and J. Bryan, *Neonatal diabetes mellitus*. Endocr Rev, 2008. **29**(3): p. 265-91.
120. Letourneau, L.R., et al., *Diabetes Presentation in Infancy: High Risk of Diabetic Ketoacidosis*. Diabetes Care, 2017. **40**(10): p. e147-e148.
121. Ziegler, A.G., et al., *Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study*. Diabetes, 1999. **48**(3): p. 460-8.
122. De Franco, E., et al., *The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 957-63.
123. Shah, R.P., et al., *Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas*. Diabetes Care, 2012. **35**(10): p. 2086-8.
124. Hattersley, A., et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children*. Pediatr Diabetes, 2006. **7**(6): p. 352-60.
125. Hattersley, A.T., et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents*. Pediatr Diabetes, 2018. **19** Suppl 27: p. 47-63.

126. Fajans, S.S. and G.I. Bell, *MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making*. Diabetes Care, 2011. **34**(8): p. 1878-84.
127. Tosur, M. and L.H. Philipson, *Precision diabetes: Lessons learned from maturity-onset diabetes of the young (MODY)*. J Diabetes Investig, 2022. **13**(9): p. 1465-1471.
128. Pihoker, C., et al., *Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(10): p. 4055-62.
129. Fendler, W., et al., *Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign*. Diabetologia, 2012. **55**(10): p. 2631-2635.
130. Irgens, H.U., et al., *Prevalence of monogenic diabetes in the population-based Norwegian Childhood Diabetes Registry*. Diabetologia, 2013. **56**(7): p. 1512-9.
131. Shepherd, M., et al., *Systematic Population Screening, Using Biomarkers and Genetic Testing, Identifies 2.5% of the U.K. Pediatric Diabetes Population With Monogenic Diabetes*. Diabetes Care, 2016. **39**(11): p. 1879-1888.
132. Shields, B.M., et al., *Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?* Diabetologia, 2010. **53**(12): p. 2504-8.
133. Velho, G., et al., *Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young*. Lancet, 1992. **340**(8817): p. 444-8.
134. Vionnet, N., et al., *Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Nature, 1992. **356**(6371): p. 721-2.
135. Hattersley, A.T., et al., *Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene*. Lancet, 1992. **339**(8805): p. 1307-10.
136. Yamagata, K., et al., *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1)*. Nature, 1996. **384**(6608): p. 458-60.
137. Yamagata, K., et al., *Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3)*. Nature, 1996. **384**(6608): p. 455-8.
138. Stoffel, M., et al., *Human glucokinase gene: isolation, characterization, and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(16): p. 7698-702.

139. Broome, D.T., et al., *Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes*. J Clin Endocrinol Metab, 2021. **106**(1): p. 237-250.
140. Carlsson, A., et al., *Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study*. Diabetes Care, 2020. **43**(1): p. 82-89.
141. Shields, B.M., et al., *The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes*. Diabetologia, 2012. **55**(5): p. 1265-72.
142. Stride, A., et al., *The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load*. Diabetologia, 2002. **45**(3): p. 427-35.
143. Pearson, E.R., et al., *Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene*. PLoS Med, 2007. **4**(4): p. e118.
144. Bellanné-Chantelot, C., et al., *Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5*. Diabetes, 2005. **54**(11): p. 3126-32.
145. Bellanné-Chantelot, C., et al., *Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations*. Ann Intern Med, 2004. **140**(7): p. 510-7.
146. Hart, P.A., et al., *Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016. **1**(3): p. 226-237.
147. Ewald, N., et al., *Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)*. Diabetes Metab Res Rev, 2012. **28**(4): p. 338-42.
148. Xiao, A.Y., et al., *Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies*. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2016. **1**(1): p. 45-55.
149. Price, S., D. Cole, and J.C. Alcolado, *Diabetes due to exocrine pancreatic disease--a review of patients attending a hospital-based diabetes clinic*. Qjm, 2010. **103**(10): p. 759-63.
150. Woodmansey, C., et al., *Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study*. Diabetes Care, 2017. **40**(11): p. 1486-1493.
151. Cho, J., R. Scragg, and M.S. Petrov, *Use of Insulin and the Risk of Progression of Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study*. Clin Pharmacol Ther, 2020. **107**(3): p. 580-587.

152. Rickels, M.R., et al., *Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012*. Pancreatology, 2013. **13**(4): p. 336-42.
153. 2. *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Suppl 1): p. S13-s27.
154. Sacks, D.B., *A1C versus glucose testing: a comparison*. Diabetes Care, 2011. **34**(2): p. 518-23.
155. Cavagnoli, G., et al., *Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0171315.
156. Gan, W.Z., et al., *Omics-based biomarkers in the diagnosis of diabetes*. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2019. **31**(2).
157. Christians, U., J. Klawitter, and J. Klepacki, *The role of metabolomics in the study of kidney diseases and in the development of diagnostic tools*, in *Biomarkers of kidney disease*. 2017, Elsevier. p. 33-118.
158. Velly, A.M., et al., *Biomarkers in epidemiologic research: Definition, classification, and implication*. Orofacial Pain Biomarkers, 2017: p. 135-139.
159. Pepe, M.S., et al., *Early-Phase Studies of Biomarkers: What Target Sensitivity and Specificity Values Might Confer Clinical Utility?* Clin Chem, 2016. **62**(5): p. 737-42.
160. Kershaw, E.E. and J.S. Flier, *Adipose tissue as an endocrine organ*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2548-56.
161. Romere, C., et al., *Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone*. Cell, 2016. **165**(3): p. 566-79.
162. O'Neill, B., et al., *Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome*. Am J Med Genet A, 2007. **143a**(13): p. 1421-30.
163. Lee, T., et al., *Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation*. Mol Cell Endocrinol, 2019. **486**: p. 96-104.
164. Duerrschmid, C., et al., *Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone*. Nat Med, 2017. **23**(12): p. 1444-1453.
165. Li, E., et al., *OLFR734 Mediates Glucose Metabolism as a Receptor of Asprosin*. Cell Metab, 2019. **30**(2): p. 319-328.e8.
166. Wang, R. and W. Hu, *Asprosin promotes β -cell apoptosis by inhibiting the autophagy of β -cell via AMPK-mTOR pathway*. J Cell Physiol, 2021. **236**(1): p. 215-221.

167. Du, C., et al., *Asprosin is associated with anorexia and body fat mass in cancer patients*. Support Care Cancer, 2021. **29**(3): p. 1369-1375.
168. Ugur, K. and S. Aydin, *Saliva and Blood Asprosin Hormone Concentration Associated with Obesity*. Int J Endocrinol, 2019. **2019**: p. 2521096.
169. Wang, C.Y., et al., *Serum asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults*. Int J Obes (Lond), 2019. **43**(5): p. 1019-1025.
170. Naemian, S., et al., *Serum concentration of asprosin in new-onset type 2 diabetes*. Diabetol Metab Syndr, 2020. **12**: p. 65.
171. Zhong, L., et al., *Continuous elevation of plasma asprosin in pregnant women complicated with gestational diabetes mellitus: A nested case-control study*. Placenta, 2020. **93**: p. 17-22.
172. Beutler, L.R. and Z.A. Knight, *A Spotlight on Appetite*. Neuron, 2018. **97**(4): p. 739-741.
173. Yuan, M., et al., *Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases*. Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 64.
174. Zhang, X., et al., *Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Investig, 2020. **11**(2): p. 349-355.
175. Moradi, N., et al., *Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study*. Lipids Health Dis, 2021. **20**(1): p. 88.
176. Acara, A.C., et al., *A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin*. Am J Emerg Med, 2018. **36**(8): p. 1504-1505.
177. Alan, M., et al., *Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2019. **35**(3): p. 220-223.
178. Wang, Y., et al., *Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion*. Mediators Inflamm, 2018. **2018**: p. 9471583.
179. Li, X., et al., *Plasma Asprosin Levels Are Associated with Glucose Metabolism, Lipid, and Sex Hormone Profiles in Females with Metabolic-Related Diseases*. Mediators Inflamm, 2018. **2018**: p. 7375294.
180. Kleiblova, P., et al., *Expression of adipokines and estrogen receptors in adipose tissue and placenta of patients with gestational diabetes mellitus*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **314**(1): p. 150-6.

181. Hendler, I., et al., *The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(3 Pt 2): p. 979-83.
182. Solis-Paredes, M., et al., *Maternal and Fetal Lipid and Adipokine Profiles and Their Association with Obesity*. Int J Endocrinol, 2016. **2016**: p. 7015626.
183. Poleć, A., et al., *The interplay of human chorionic gonadotropin (hCG) with basic fibroblast growth factor and adipokines on angiogenesis in vitro*. Placenta, 2014. **35**(4): p. 249-53.
184. D'Ippolito, S., et al., *Adipokines, an adipose tissue and placental product with biological functions during pregnancy*. Biofactors, 2012. **38**(1): p. 14-23.
185. Baykus, Y., et al., *Asprosin in umbilical cord of newborns and maternal blood of gestational diabetes, preeclampsia, severe preeclampsia, intrauterine growth retardation and macrosemic fetus*. Peptides, 2019. **120**: p. 170132.
186. Vannuccini, S., et al., *Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome*. Human reproduction update, 2016. **22**(1): p. 104-115.
187. Goldstein, J.A., et al., *Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease*. Frontiers in immunology, 2020. **11**: p. 531543.
188. Titchenell, P.M., M.A. Lazar, and M.J. Birnbaum, *Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin*. Trends Endocrinol Metab, 2017. **28**(7): p. 497-505.
189. Unger, R.H., *Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome*. Trends Endocrinol Metab, 2003. **14**(9): p. 398-403.
190. Ko, J.R., et al., *Aerobic Exercise Training Decreases Hepatic Asprosin in Diabetic Rats*. J Clin Med, 2019. **8**(5).
191. Wang, M., et al., *Serum Asprosin Concentrations Are Increased and Associated with Insulin Resistance in Children with Obesity*. Ann Nutr Metab, 2019. **75**(4): p. 205-212.
192. Ma, H., et al., *Peripheral CB1 Receptor Neutral Antagonist, AM6545, Ameliorates Hypometabolic Obesity and Improves Adipokine Secretion in Monosodium Glutamate Induced Obese Mice*. Front Pharmacol, 2018. **9**: p. 156.
193. Jung, T.W., et al., *Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle*. J Cell Physiol, 2019. **234**(11): p. 20888-20899.

194. Escobar-Morreale, H.F., *Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(5): p. 270-284.
195. Deniz, R., et al., *Subfatin and asprosin, two new metabolic players of polycystic ovary syndrome*. J Obstet Gynaecol, 2021. **41**(2): p. 279-284.
196. Chang, C.L., et al., *The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 6447.
197. Finegold, J.A., P. Asaria, and D.P. Francis, *Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations*. Int J Cardiol, 2013. **168**(2): p. 934-45.
198. Kappetein, A.P., et al., *Current percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting practices for three-vessel and left main coronary artery disease. Insights from the SYNTAX run-in phase*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(4): p. 486-91.
199. Zhang, Z., et al., *Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway*. Life Sci, 2019. **231**: p. 116554.
200. Romere, C., et al., *Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone*. Cell, 2016. **165**(3): p. 566-579.
201. Wang, Y., et al., *Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion*. Mediators of inflammation, 2018. **2018**.
202. Zhang, L., et al., *Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride*. Clinica chimica acta, 2019. **489**: p. 183-188.
203. Zhang, X., et al., *Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus*. Journal of diabetes investigation, 2020. **11**(2): p. 349-355.
204. Li, X., et al., *Plasma asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases*. Mediators of inflammation, 2018. **2018**.
205. Groener, J.B., et al., *Asprosin response in hypoglycemia is not related to hypoglycemia unawareness but rather to insulin resistance in type 1 diabetes*. PloS one, 2019. **14**(9): p. e0222771.

206. Hoffmann, T., et al., *Correlation of metabolic characteristics with maternal, fetal and placental asprosin in human pregnancy*. Endocr Connect, 2022. **11**(3).
207. Janoschek, R., et al., *Asprosin in pregnancy and childhood*. Mol Cell Pediatr, 2020. **7**(1): p. 18.
208. Long, W., et al., *Decreased circulating levels of asprosin in obese children*. Hormone research in paediatrics, 2019. **91**(4): p. 271-277.
209. Sünnetçi Silistre, E. and H.U. Hatipoğlu, *Increased serum circulating asprosin levels in children with obesity*. Pediatrics International, 2020. **62**(4): p. 467-476.
210. Wang, M., et al., *Serum asprosin concentrations are increased and associated with insulin resistance in children with obesity*. Annals of nutrition and metabolism, 2020. **75**(4): p. 205-212.
211. Huddle, K., M. England, and A. Nagar, *Outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa 1983–1992*. Diabetic medicine, 1993. **10**(3): p. 290-294.
212. Yamamoto, J., et al., *Severe neonatal hypoglycaemia and intrapartum glycaemic control in pregnancies complicated by type 1, type 2 and gestational diabetes*. Diabetic Medicine, 2020. **37**(1): p. 138-146.
213. Capobianco, G., et al., *Fetal Growth and Neonatal Outcomes in Pregestational Diabetes Mellitus in a Population with a High Prevalence of Diabetes*. J Pers Med, 2022. **12**(8).
214. Jiang, M., et al., *A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth*. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018. **57**(6): p. 814-818.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Özge DOGANAY

Akademik unvan/pozisyon

Görev yeri

Telefon numarası

E-posta adresi

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

2018 Tıp Fakültesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Doktoru

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

10.2018 – 05.2020 Bartın Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim

06.2020 – Devam Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları AD Araştırma Görevlisi

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:

ICH Good Clinical Practice E6 (R2), The Global Health Network 14 EYLÜL 2021

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3626

3626-no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognozu İle İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

24/05/2023

Prof.'Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognuzu İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BAŞVUKURULETİK BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan Ateş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Özge Doganay'ın tezi olan)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognuzu İle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/3626/2023	Tarih: 24.05.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognuzu İle İlişkisi

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve KLMikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç.Dr.Alp ŞENER	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	İşletmeci	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi

**1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU
(TABED) BAŞKANLIĞI'NA**

Sayı : TABED 1-24 - 23

23 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde yapılması planlanan "Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognozu ile İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

14/02/2024

Prof. Dr. Hürrem BODUR
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği, Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili : 772 998 / 772 999

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognuzu İle İlişkisi
------------------------------	---

ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel Ve Etik Değerlendirme Kurulu (TABED)			
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara			
TELEFON	0312 552 66 00			
FAKS	0312 552 99 82			
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. İhsan Ateş			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	RETROSPEKTİF ☐	PROSPEKTİF ☒	ANKET ☐	DiĞER ☐
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐
DiĞER DEĞİŞİKLİKLER:	Dr. Özge Doganay'ın Tez çalışması Çalışmayla ilgili G-power seviyesi hesaplanmış olup yeniden hesaplanarak hasta sayısı değişikliği, Gönnüllülerin dahil edilmeme kriterlerinde düzenleme planlanmıştır			
Karar No: TABED 1/23/2024	Tarih: 14/02/2024			
KARAR				
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin BODUR
İmza:

1 NOLU
TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Gestasyonel ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitus Olan Gebelerde Plazma Asprosin Düzeyinin Gebelik Prognosa İle İlişkisi

TIBBİ ARAŞTIRMALAR BİLİMSEL VE ETİK DEĞERLENDİRME KURULU (TABED)

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hayrettin Levent MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ali YAVUZCAN	Kadın Doğum	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ali Ulaş TUĞCU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (Neonatoloji)	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	İlk Sağlık	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: