

T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
SERUM BETATROFİN, İRİSİN VE OMENTİN DÜZEYLERİ**

Dr. İbrahim AYDIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Rıfki ÜÇLER

VAN-2016

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../ .../...

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa No
I. ÖNSÖZ	3
II. ÖZET	4
III. SUMMARY	5
IV.KISALTMALAR	6
V.TABLolar VE ŞEKİLLER	11
VI.GİRİŞ VE AMAÇ	12
VII. GENEL BİLGİLER	15
2.1.DİYABET VE GEBELİK	15
2.2.EPİDEMİYOLOJİ	16
2.3.PATOGENEZ	17
2.4.GDM (Tanı ve Sınıflandırma)	24
2.5.GDM TEDAVİSİ	29
2.6.BETATROFİN	35
2.7.OMENTİN	40
2.8.İRİSİN	44
VIII.MATERYAL VE METOD	51
IX.BULGULAR	53
X.TARTIŞMA VE SONUÇLAR	61
XI.KAYNAKLAR	64
XII.ÖZGEÇMİŞ	72

I. ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlığı eğitimim sürecinde bilgi ve deneyimlerinden her konuda istifade ettiğim Doç. Dr. Cengiz DEMİR, Doç Dr. Yasemin Usul Soyoral, Doç Dr. Habip EMRE, Doç.Dr. Hüseyin BEĞENİK, Doç.Dr. Erkan DOĞAN, Doç.Dr. Mehmet ASLAN, Doç.Dr. Ramazan ESEN, Doç.Dr. Ahmet Cumhuri DÜLGER, Doç.Dr. Alper CAN, Yrd.Doç.Dr. Murat ATMACA, Yrd.Doç.Dr. Şehmus ÖLMEZ, Yrd.Doç.Dr Salim DÖNMEZ, Yrd.Doç.Dr. Burak Suvak, Uzm.Dr Erdal KARA, Uzm Dr. Ömer Ekinci, Uzm.Dr Mesut AYDIN'a ve tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Rıfkı ÜÇLER' e ve Uzm.Dr Murat ALAY hocama teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin hazırlanış aşamasında benden yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.A.Ufuk KÖMÜROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarından dolayı endokrinoloji poliklinik sekreteri Yakup BAYTIN' a teşekkürlerimi iletiyorum.

Tüm yaşantım boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen ve bana her konuda yardımcı olan eşime ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığımız uzman ve asistan arkadaşlarıma, servisimizde çalışan hemşire, sekreter, personel ve daha adlarını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İbrahim AYDIN

II. ÖZET

Aydın İ. “Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hastalarda Serum Betatrofin, Omentin-1 ve İrisin Düzeyleri” Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van 2016

Bu çalışmada, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan gebe hastalarda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeylerini aynı yaş grubundaki sağlıklı gebeler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine gestasyonel diyabetes mellitus taraması için başvuran 18-40 yaş arasındaki gebeler dahil edildi. Yapılan 50 gram OGTT sonrası GDM’ si saptanmayan sağlıklı 34 ardışık gebe kontrol grubu olarak alındı. 50 gram OGTT 1. saat kan şekeri 140 mg/dl ve üzerinde saptanarak ve takiben yapılan 100 gram OGTT sonrası gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan 36 ardışık gebe vaka grubu olarak alındı.

Açlık kan şekeri vaka grubunda 87.02 ± 16.56 mg/dL, kontrol grubunda 76.70 ± 7.43 mg/dL bulundu ($p=0,001$). Vaka grubunda serum insulin düzeyi 10.85 ± 7.14 μ IU/l, kontrol grubunda serum insulin düzeyi 6.68 ± 2.99 bulundu ($p= 0,002$). Vaka grubunda HOMA-IR 2.47 ± 2.12 , kontrol grubunda 1.27 ± 0.63 bulundu ($p= 0,002$).

Vaka ve kontrol gruplarında serum betatrofin ölçümleri sırasıyla 235.44 ± 78.08 ng/l, 292.02 ± 137.66 ng/l ($p=0,044$), serum omentin seviyeleri sırasıyla 81.04 ± 15.77 ng/l, 99.45 ± 46.28 ng/l ($p=0,029$) ve serum irisin seviyeleri ise sırasıyla 1.67 ± 0.40 μ g/ml, 2.16 ± 0.88 μ g/ml ($p= 0,007$) olarak tespit edildi.

Sonuçta serum betatrofin, omentin ve irisin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabet ve serum betatrofin, irisin ve omentin düzeyleri arasındaki ilişkinin patofizyolojisinin net olarak aydınlatılabilmesi için bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: *Betatrofin, omentin ,irisin, gestasyonel diyabetes mellitus*

III.SUMMARY

Aydın İ. “Plasma betatrophin, omentin-1 and irisin levels in gestational diabetes mellitus patients”

Van Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine

In this study, we aimed to compare plasma betatrophin, omentin-1 and irisin levels between pregnant diagnosed as gestational diabetes mellitus and healthy pregnant. Pregnant aged 18-40 years who admitted to Hospital of Van Yuzuncu Yıl University Faculty of Medicine Endocrinology and Metabolism polyclinics included into study. 34 consecutive pregnant who were applied 50 grams OGTT and were not diagnosed as GDM included to control group. 36 consecutive pregnant whose 50 grams OGTT 1. hour plasma glucose higher than 140 mg/dL, were applied 100 grams OGTT and diagnosed as GDM were included into case group.

Fasting plasma glucose was 87.02 ± 16.56 mg/dl in case group, 76.70 ± 7.43 mg/dL in control group (p=0,001). Plasma insulin levels was 10.85 ± 7.14 IU/ml in case group, 6.68 ± 2.99 IU/ml in control group (p= 0,002). HOMA-IR was 2.47 ± 2.12 in case group, 1.27 ± 0.63 in control group (p= 0,002).

Case and control betatrophin levels are 235.44 ± 78.08 ng/l, 292.02 ± 137.66 ng/l respectively (p=0,044). Case and control omentin levels are 81.04 ± 15.77 ng/l; 99.45 ± 46.28 ng/l respectively (p=0,029). Case and control irisin levels are 1.67 ± 0.40 µg/ml; 2.16 ± 0.88 µg/ml respectively (p=0,07).

Finally plasma betatrophin, omentin, irisin levels were lower in case group compared to control group with a significant statistics. Pathophysiology of relationship between Gestational diabetes mellitus and serum betatrophin, omentin and irisin levels need further studies to be clarified.

Keywords: Betatrophin, omentin, irisin, gestational diabetes mellitus

IV. KISALTMALAR

GDM	:Gestasyonel Diyabetes Mellitus
PGDM	:Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
ANGPTL8	:Atipik anjiopoetin benzeri protein 8
RIFL	:Tekrar beslenme indüklü yağ ve karaciğer proteini
C19orf80	:Kromozom 19 açık okuma çerçevesi 80
DM	:Diyabetes Mellitus
IL-1	:İnterlökin 1
IL-13	:İnterlökin 13
IL-15	:İnterlökin 15
BDNF	:Brain derived neurotrophic hormone (Beyin kaynaklı nörotrofik hormon)
FGF21	:Fibroblast growth factor 21 (Fibroblast büyüme faktörü 21)
FNDC5	:Fibronektin tip 3 domain içeriği 5
PGC-1a	:PPAR-gama ko-aktivatör -1a
IADPSG	:Uluslararası gebelik çalışma gruplarında diyabet grubu
RDS	:Respiratuar distres sendromu
HT	:Hipertansiyon
PKOS	:Polikistik over sendromu
BMI	:VKİ(Vücut kitle indeksi)
HOMA-IR	:Homeostasis model assesment -insulin resistance
NGT	:Normal glukoz toleransı
HAPO	:Hiperglisemi ve kötü gebelik sonucu çalışması

ADA	:Amerikan Diyabet Topluluğu
C/S	:Sezaryen
NMIHS	:Ulusal Anne ve Bebek Surveyi
NHDS	:Ulusal Hastane Taburculuk Surveyi
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
hcs	:İnsan koryonik somatostatini
hPL	:İnsan plasental laktojeni
hGH-V	:Plasental growth hormon varyantı
CRF	:Kortizol salgılatıcı faktör
TNF-alfa	:Tümör nekroz faktörü alfa
GH	:Büyüme hormonu
CRH	:Kortizol salgılatıcı hormon
RS-1	:İnsulin reseptör substratı - 1
GLUT4	:Glukoz transporter 4
VLDL	:Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HgbA1C	:Glikolize hemoglobin
SD	:Standart deviasyon
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
BGT	:Bozulmuş glukoz toleransı
NDDG	:Ulusal diyabet veri grubu
IRI	:İmmünreaktif insulini

GAD	:Glutamik asit dekarboksilaz
MODY	:Gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti
IBW	:İdeal vücut ağırlığı
AKŞ	:Açlık kan şekeri
NPH	:Neutral Protamine Hagedorn
MIG	:Metformin versus insulin
DP4	:Dipeptidil proteaz 4
MI	:Miyokard Enfarktüsü
ERK	:Ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz
HBF	:Hepatosit büyüme faktörü
RT-PCR	:Ters Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
ANGPTL3	:Atipik anjiopoetin benzeri protein 3
IGF-2	:İnsulin benzeri büyüme faktörü 2
AD	:Adipöz doku
SYA	:Serbest yağ asidi
RNA	:Ribonükleik asit
NF-kB	:Nükleer faktör kappa zincir genişletici
CRP	:C- reaktif protein
NASH	:Non alkolik steatohepatit
TLR-2	:Toll benzeri reseptör 2
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
UCP1	:Ayırıcı protein 1

WAT(BAD)	:Beyaz adipöz doku
MetS	:Metabolik sendrom
IR	:İnsulin direnci
HOMA-IR	:Homeostasis model assesment of insulin resistance
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
NAYKH	:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı
KBY	:Kronik böbrek yetmezliği
BMD	:Kemik mineral dansitesi
Hgb	:Hemoglobin
Htc	:Hematokrit
MCV	:Ortalama korpusküler hacim
WBC	:Beyazküre
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
RDW	:Eritrosit dağılım genişliği
PLT	:Platelet
EDTA	:Etilen diamin tetra asetat
FT4	:Serbest ltiroksin
TSH	:Tiroid stimülan hormon
IRMA	:İmmuno radiometrik
ELISA	:Enzim bağımlı immünsorbent tetkiki
İns	:İnsülin
Tkol	:Total kolesterol

Trg	:Trigliserid
25(OH) VitD3	:D vitamini
NLR	:Nötrofil-lenfosit oranı
PLR	:Trombosit lenfosit oranı

V. TABLOLAR

- Tablo 1.** GDM yi saptamak için tarama stratejisi
- Tablo 2.** Çalışmalara göre 100 gram OGTT yükleme değerleri
- Tablo 3.** Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler
- Tablo 4.** Vaka ve kontrol gruplarında laboratuvar parametreleri
- Tablo 5.** Vaka ve kontrol grubunda betatrofin,irisin ve omentin-1 ölçümleri
- Tablo6.1.** Vaka grubunda demografik verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Tablo 6.2.** Vaka grubunda laboratuvar verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Tablo 6.3.** Vaka grubunda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin ölçümlerinin kendi aralarındaki korelasyonları
- Tablo 7.1.** Kontrol grubunda demografik verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Tablo 7.2.** Kontrol grubunda laboratuvar verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon
- Tablo 7.3.** Kontrol grubunda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin ölçümlerinin kendi aralarındaki korelasyonları

VI. GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan karbonhidrat intoleransı olarak belirtilmiştir ve puerperyum sonrası kaybolmaktadır (1). Eğer diyabetes mellitus gebelikten önce teşhis edilirse pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) olarak tanımlanır. Gebelik boyunca artmış glukoz düzeyleri hem anne hem de bebeği olumsuz etkileyebilir. Artmış preeklamsi, preterm eylem, düşük, fetal malformasyon, perinatal morbidite ve mortalite genel popülasyona göre diyabetik gebelerde artmış olarak bildirilmiştir. Gebelikte hiperglisemi; omuz çıkığı, doğum travması ve artmış sezaryene yol açan makrozomi ile bağlantılıdır(2). Ek olarak, araştırmalar hipergliseminin respiratuar distres sendromu, neonatal hipoglisemi ve sarılık gibi neonatal komplikasyonlar ve perinatal mortalite riskini arttırdığını göstermiştir (3-5).

İki major metabolik hastalık, insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu GDM patogeneğinde rol oynar (her ne kadar gelişmesindeki seküler mekanizmalar henüz tamamen anlaşılmasa bile). Birikmiş kanıt, yağ dokunun GDM patofizyolojisinde anahtar bir rolü olduğunu göstermiştir. Adipöz doku tek lipit deposu değildir, fakat ayrıca genel olarak adipokin veya adipositokinler olarak tanımlanan çeşitli biyoaktif maddelerin sentez ve sekresyonundan sorumlu bir endokrin organdır. Günümüzde adipöz doku disfonksiyonu adipokinlerin anormal yapımı ile karakterize, obezite ve diyabet arasında patofizyolojik bir bağ olduğunu göstermektedir (6). Bu durumla ilgili çeşitli adipokinlerin patogeneindeki rolü son zamanlarda çokça tartışılmıştır.

Betatropin, 198 amino asitten oluşan bir proteindir ve primer olarak karaciğerde ve yağ dokuda eksprese edilir (7,8,9) Betatrofinin, insülin reseptör antagonisti S961 infüzyonu tarafından insülin direncine sahip bir hayvan modelinde, beta hücre proliferasyonuna yardımcı olduğu, beta hücre kütleini genişlettiği ve glukoz toleransını düzelttiği gösterilmiştir (9). Ancak, günümüzde Gusarova ve ark. (10) Angptl8(-/-)' in farelerde yüksek yağlı diyet ya da S961 peptidi verilmesinden kaynaklanan insülin direncine cevaben tamamen normal beta hücre genişlemesine neden olduğunu bildirmiştir ve ANGPTL8'in artmış ekspresyonu deneysel hayvanlarda beta hücre büyümesi ya da glukoz metabolizmasını değiştirmemiştir. Dahası Jiao ve ark (11) artmış fare hepatik betatrofin ekspresyonunun transplant setlerinde insan beta hücre replikasyonunu arttırmadığını bulmuşlardır. Betatrofin ayrıca lipoprotein lipazı inhibe eden ve trigliserid klirensini azaltan, karaciğer güçlendirilmiş nutrisyonel regülatur olarak tanımlanmıştır(12). Gerçekte, betatrofin geninin hasarlanması bozulmuş adipogenezise (8) ve azalmış trigliserid içeriğine yol açar (13). Oysa ki betatrofinin artmış ekspresyonu trigliserid konsantrasyonunda artışa yol açar (12,10). Deneysel çalışmalar betatrofin ekspresyonunun açlıkla suprese edildiğini(12,7) ve gıda alımı (12,7,14) ve insülin (8) ile induklendiğini göstermiştir. Dahası, yakın zamanda Zhang ve ark. (15) betatrofin geninin (Gm6484/C19orf80) ekspresyonunun primer olarak sıçan adipositlerin ve 3T3-L1 kaynaklı

adipositlerde yeni bir myokin ve adipokin olan upregule edilebilir Fndc5 (fibronektin tip 3 domain içeren gen 5) tarafından kodlanan,beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayan ve böylece total vücut enerji kullanımını arttıran ve deneysel hayvanlarda glukoz toleransını düzelteren irisin tarafından, up regule edilebileceğini bildirmişlerdir. (16,17). Ancak, betatrofinin insulin sekresyonu ve glukoz homeostazı üzerindeki etkisi halen açık değildir. Dahası, klinik çalışmalar artmış (14,18-22) değişmeyen (23) ya da azalan (24) betatrofin düzeylerini, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Tip 1 veya Tip 2 DM' li ve obez hastalarda göstermişlerdir.

Gestasyonel diyabet bir prediyabetik durum olarak görüldüğü, artmış insulin direnci ve yetersiz insulin kompanzasyonu ile karakterize olduğu için (25), betatrofin GDM'li kadınlarda beta hücre proliferasyonu ve insulin sekresyonu için bir adaptif mekanizma olarak artabilir.

İrisin ilk kez Bostrom ve ark. tarafından insan ve farelerde yeni bir myokin olarak tanımlanmıştır (16). Tip 1 membran öncü proteini fibronektin tip 3 domain içeren 5 (FNDC5) olarak iskelet kasından kana salınır. Dolaşımdaki irisin seviyeleri, PGC-1 alfa' nın artmış ekspresyonu ve aerobik egzersizlerle yükselmektedir. Adenoviral taşımayla irisin tedavisi yağ dokudaki bazı parçaların kahverengi yağ dokusu olarak büyümesini stimule edebilir; enerji kullanımını up-regüle eder, glukoz metabolizması bozukluğunu hafifletir ve vücut ağırlığında bir miktar azalma yapar ((16). Obez erişkinler arasında, 10 hafta egzersiz antrenmanı, hasta FNDC5'in ve PGC-1 alfa 'nın mRNA ekspresyonunu arttırabilir ve dolaşımda irisini arttırabilir. Çalışmada, irisinin fiziksel aktivitenin bazı pozitif etkilerine katkıda bulunabildiğini de öne sürmüştür (16).

GDM' li hastalarda irisinin araştırılması çoğu bilim adamının ilgisini çekmiştir. Yüksel ve ark., sağlıklı grupla karşılaştırıldığında GDM' li kadınlarda maternal kan irisinin belirgin olarak azaldığını bildirmiştir (GDM 258.3 ± 127.9 ve 393 ± 178.9 ng/ml, $p < 0.005$) (26) . Ancak, Ebert ve ark. GDM ve kontrol hastaları arasında belirgin farklı irisin düzeyleri bulamamıştır (GDM 482.1 ± 132.1 ng/ml vs. Non-GDM kontrol 466.6 ± 178.0 ng/ml $p = 0.616$)(27). Kusmicki ve ark. ayrıca GDM' li hastalarda belirgin daha düşük irisin düzeylerini bildirmişlerdir (GDM 1703.3 ($1354.8-2097.9$) ng/ml vs 1873.8 ($1519.8-2294.8$) ng/ml, $p = 0.01$) (28), oysa Piya ve ark. bu bulguyu desteklememiştir (GDM 808 ± 88 ng/ml vs sağlıklı kontrol 805 ± 53 ng/ml)(29). Bu karşıt sonuçlar çoğunlukla istatistiksel analiz gücünü etkileyebilecek düşük örneklem sayısına bağlı olabilir.

Omentin-1 ise visceral yağ deposuna spesifik bir adipokindir. Geni 1q22-q23 kromozomal bölgesinde yer alır. Çeşitli popülasyonlarda bu gen Tip 2 DM ile bağlantılı bulunmuştur(30,31). Bu yüzden omentin insanlarda Tip 2 DM duyarlılığı ilgili aday bir gen olabilir. Gerçekten, in vitro olarak rekombinan omentin-1 ile tedavinin insulin sensitivitesi üzerine faydalı etkisini göstererek insan subkutan ve omental adipositlerinde insulin aracılıklı glukoz alımını arttırdığı

belirtilmiştir(32). Dahası, birçok klinik çalışma obez hastalıklarda aynı şekilde Tip 2 DM ve PKOS lu hastalarda VKİ, açlık insulini ve HOMA-IR ile negatif korele bir biçimde plazma omentin düzeylerinin azaldığını göstermiştir (33-36).

Son zamanlarda, Barker ve ark.(37) insan plasentasının ayrıca omentin-1 sekrete ettiğini ve plasentadan salınımının omental adipöz dokudan belirgin olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada omentin-1 düzeyi 2. trimestere göre 1. trimesterde daha yüksekti. Bu da gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artmış omentin klerensi ya da maternal adipöz dokudan azalmış sekresyonunu desteklemektedir. Ek olarak gestasyonun 28. haftası ve postnatal 7. haftada omentin-1 düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. GDM bağlamında, maternal omentin-1 düzeyinin nonobez GDM' li kadınlarda nonobez normal glukoz toleransına sahip kadınlara oranla belirgin düşük olduğu gösterilmiştir, ancak obez GDM ve obez NGT 'li kadınlar arasında farklılık saptanmamıştır (37). Ek olarak, maternal obezite veya GDM'nin kord plazma omentin düzeylerini etkilemediği saptanmıştır(37).

Ancak, serum betatrofin, irisin ve omentin-1 seviyelerinin GDM patogenezindeki rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı konulan gebe hastalarda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeylerinin aynı yaş grubundaki sağlıklı gebeler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

VII. GENEL BİLGİLER

1. DİYABET VE GEBELİK

Gebelik diabetojenik fizyolojik bir olaydır. Özellikle gebeliğin son dönemlerinde diyabetli gebelerin insülin ihtiyacı artar ve daha önce teşhis edilmiş glukoz intoleransı olan kadınlarda aşikar diyabet gelişebilir. Diğerlerinde glukoregülasyonda geçici asemptomatik bir bozulma ortaya çıkabilir. Gebeliğin bu diabetojenik değişimleri maternal ve fetal komplikasyonlarla bağlantılıdır ve uzun dönem sonuçları olabilir. Fetal komplikasyonlar sadece baba diyabetse oluşmaz, bu yüzden genetik yapıdan bağımsız görünmektedir. Bu değişimler daha çok büyüyen fetüsün maruz kaldığı maternal çevresel değişikliklerle oluşmaktadır.

Öykü:

İnsülin keşfedilmeden önce diyabetli bir kadının gebeliği tıbbi bir meraktan biraz daha ötedeydi. Diyabetik olup ergenliğe ulaşan az sayıda kadın çoğunlukla infertil idi. Gebe kadınlar çoğunlukla yüksek maternal (% 25) ve perinatal (%40-50) mortalite nedeni ile terapötik abortusa alınıyordu.

İnsülin tedavisi kullanılabilir hale geldiğinde, diyabetli kadınlarda fertilitede az bir bozulmayla erişkinliğe ulaşılabilirdi. Maternal mortalite diyabeti olmayan bir kadınla neredeyse aynı oranlara geriledi. Uzun bir süre boyunca fetal kayıplarda elle tutulur bir gerileme olmadı. 1950 ve 1960 ' larda fetal kaybın maternal diyabeti kontrol altına almakla ilgili olduğunda dair çığır açan öncü fikirler sayesinde, fetal kayıp %10-15 lere geriledi. Sonraki gelişmeler;

1-fetoplasenta unitenin sağlamlığını takip etmek

2-maternal metabolik kontrolü daha doğru belgelemek(kapiller kan şekerini kendi ölçmek) temelinde ilerledi.

Belirli sayıda hastaya düzenli olarak özel bir takım halinde takip uygulayan merkezlerde diyabetik gebeliklerdeki perinatal kayıp normal obstetrik kayıplarla aynı oranlara gerilemiştir. (major konjenital anomalisi olanlar hariç). Bu yüzden kademeli olarak ilgi neonatal morbidite ve çocuğun ileriki yaşamı üzerine olan etkisine yönelmiştir.

Son yıllarda, bazen vasküler ve nöropatik komplikasyonları olan Tip 1 DM'ye sahip gebeler artmıştır. Son 10 yılda daha önceden Tip 2 DM'si olan komplikasyonlu gebelikler dünya genelinde artmıştır. Konjenital malformasyon ve kötü gebelik sonuçları Tip1 DM'li gebeliklerle eşit düzeydedir (38).

GDM tanı kriterleri 40 yıl önce (39) ilk belirlendi ve minör değişikliklerle günümüzde geniş bir alanda kullanılmaktadır. Bu kriterler gebeliği takiben diyabet olma riski yüksek kadınları saptamak için kullanılmaktadır, kötü perinatal sonuçları olan riskli gebelikleri saptamak için kullanılmamaktadır.

GDM için kullanılan diğer kriterler gebe olmayan kişilerde glukoz intoleransını sınıflandırmak için kullanılan kriterler ile aynıdır(40). Sonuç olarak 30 yıldır GDM 'nin medikal/obstetrik beirginliği ve tanı-tedavi ile ilgili fiyat-etkinliği ile ilgili çokca ihtilaf vardır.

Hiperglisemi ve kötü gebelik sonucu çalışması (HAPO)(41) diyabet tanısı için gereken glukoz düzeylerinin altındaki maternal glukoz düzeylerinin artan doğum ağırlığı ve artan kord kanı C-peptit düzeyleri (fetal hiperinsulinemi) ile güçlü ve devamlı bir bağlantıları olduğunu raporlamıştır. Ayrıca diğer iki primer sonuçla (primer C/S ve klinik olarak belirlenmiş neonatal hiperglisemi) ve sekonder sonuçlarla daha zayıf oranda prematür doğum(<37 hafta) , preeklamsi, omuz çıkığı, doğum yaralanması, yoğunbakım ihtiyacı ve hiperbilirubinemi) bir bağlantısı olduğu saptanmıştır. Yakın zamanda bu sonuçların ve diğer verilerin tanı için sonuç tabanlı kriterlerin ve gebelikte hiperglisemi aşamalarının sınıflandırılmasına dair çalışmalar beklenmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Son 20 yılda yaşa göre düzeltilmiş diyabetin prevalansı üreme çağındaki genel kadın popülasyonunda artmıştır (42). 1995 ' te , 1988 Ulusal Anne Ve Bebek Surveyi (NMIHS) verileri esas alınarak Engleu ve ark. (43) Birleşik Devletler ' de diyabetli gebelik prevalansını % 4 olarak kaydetmişlerdir. Bu gebeliklerde , GDM için % 88 , önceden varolan DM için %12 olarak oranları kaydetmişlerdir. Önceden varolan DM ' lilerin 2/3 ü Tip 2 DM, 1/3 ü Tip 1 DM olarak belirtilmiştir. NMIHS verileri toplandığından bu yana yapılan çalışmalar hem GDM, hem de önceden varolan DM ' li gebeliklerin arttığını kaydetmişlerdir(44). Örneğin Kaiser Permanate Southern California Medikal Care programındaki popülasyonda önceden varolan yaş ve etnik özelliklere göre düzeltilmiş DM prevalansı gebelerde 1999'da %0,81 iken 2005'de %1,2 ye yükselmiştir. 1999'da önceden varolan diyabete bağlı doğumda % 10 oranında komplikasyon saptanmıştır, bu oran 2005 te % 21'dir. Ayrıca önceden DM'si olanlardaki en yüksek oranda artış en genç yaş grubu olan 13-19 yaşlarında görülmüştür. Veriler önceden varolan Tip 1 ve Tip 2 DM 'nin ayrımını yapacak yeterlilikte değildi ancak etnik ve diğer demografik özellikler artışın primer olarak Tip 2 DM'de olduğunu göstermiştir(44). Fakat yükselen GDM prevalansı tezat olarak bu 6 yılda değişmemiştir.

Kaiser permanate Northern California Medical Care programı verileri temelinde, aynı tarama ve tanı kriterleri tüm çalışma boyunca kullanılarak, Ferrera ve ark.(45) GDM insidansında

1991'den 1997'ye (5,1'den 7,4'e) ve 1997'den 2000'e doğru bir artış olduğunu belirtmiştir. Heterojen popülasyonun tüm etnik/ırksal gruplarında bir artış gözlemlenmiştir. Kolorado'da Debelea ve ark. (46) Kaiser Permanente popülasyonunda 1994'ten 2002'ye GDM prevalansının ikiye katlandığını göstermişlerdir, fakat mutlak prevalanslar Kuzey Kaliforniya popülasyonundan daha düşüktü. Burada ayrıca gözlem periyodu boyunca aynı tarama ve tanı kriterleri kullanılmıştır, fakat Ferrera ve ark.(45,47,48) tarafından kullanılandan daha yüksek oranda şeker ile tanı konulmuştur. Bu tek başına bile GDM'nin gözlemlenen frekansında farklılığa yol açmış olabilir. Bir başka yeni çalışma olan ABD'deki 1989'dan 2004'e kadarki doğumlarla ilgili Ulusal Hastane Taburculuk Surveyi (NHDS)'ne göre, Getahun ve ark.(49) ayrıca bütün etnik ve ırksal gruplarda GDM insidansının arttığını kaydetmiştir. Ancak bu çalışmada en yüksek oranda artış siyahlarda bulunmuştur. Ayrıca GDM prevalansının global olarak (50) arttığına dair izlenimler mevcuttur, ancak yukarıdaki 2 popülasyon dışında bu izlenimler standardize prosedür ve evrensel testler ile temellendirilmemiştir.

PATOGENEZ

Gebeliğin Metabolik Etkileri:

Gebelik esnasında ortaya çıkan metabolik değişiklikler çoktur ancak tüm gebelik süresince eşit ölçüde görülmez. Daha doğrusu konseptusun büyümesine paralel olarak artmış insülin direnci ve metabolik değişiklikler zamanla ilerler. Postpartum dönemden hemen sonra derin insülin direnci hızıca dağılır. Bu metabolik değişiklikler ve onların zamansal bağlantıları konseptustan kaynaklandıklarını gösterir(51). Normal karbonhidrat metabolizmasına sahip kabaca az sayıda gebelik öncesi ve sonrası insülin duyarlılığı ile ilgili yapılan bir dizi tahminler 12'den 14. haftaya doğru insülin duyarlılığında hafif bir azalma , 2. trimester sonlarına doğru daha fazla bir azalmanın olduğunu öne sürmüştür(52). 3.trimester boyunca insülin duyarlılığı gebe olmayan bir kadına göre %40-60 oranında azalır(52,53).

Catalano ve ark.(52) GDM'li gebelerde, gebelikten önceki insülin direnci durumuna göre insülin duyarlılığında 12 den 14. haftaya hafif bir iyileşme olduğunu bulmuşlardır. Bu hafif iyileşme, geç gestasyonda normal glukoz toleransına sahip olanlarla eşit ya da daha fazla bir insülin direnci ile devam etmektedir. Tip 1 DM'li, konsepsiyondan önce optimum metabolik kontrole sahip gebelerin ilk trimesterde artmış bir insülin ihtiyacı yoktur, hatta birinci trimesterin sonu, ikinci trimesterin başında hipoglisemi nedeni ile doz azaltımına ihtiyaç duyabilmektedirler(54).

Maternal insülin duyarlılığını etkileyebilecek plasental orijinli faktörler:

- Östrojen ve progesteron

- hCS(human chorionic somatostatin)ve hPL
- Prolaktin
- Plasental growth hormon varyantı(hGH-V)
- CRF ve kortikotrofin
- Leptin
- TNF-alfa
- Adiponektin (plasental kaynaklı olduğu net değil)
- Resistin
- Ghrelin
- IL-6

Erken gebelikte glukozda yükselmeye az miktarda insulin yükselmesi cevabı vardır. Aksine , son trimesterde nongravid vakalara göre oral ya da I.V. glukozu insulin sekresyon cevabı 1,5-2,5 kat daha fazladır(51) ve adacık hücre hiperplazisi eşlik eder. Beta hücre sekresyon ürünü primer olarak insulindir ve az miktarda olmayan ancak insulinden daha az aktif olan yan ürünler, proinsulindir.

İnsülin plasentayı geçemez. Her ne kadar plasenta total maternal kitleye göre küçükse de, insulini aktif olarak yıkar ve normal gebelik ve GDM’de insulin klirensini az miktarda artırır (53,55).

Bu değişiklikler fetüsün büyümesine ve plasenta boyutunun büyümesine paralel olarak zamanla oluşur. Ancak artmış insulin sekresyonu ve direnci ile ilgili spesifik mediatörler tamamen net değildir. Çok sayıda çalışma, progesteronun ya tek başına ya da östrojenle birlikte direkt olarak beta hücreleri üzerine sitotrofik etkilerinin olduğunu öne sürmüştür. Her iki seks steroidinin uygun molar konsantrasyonlarda uygulandığı gebelerde iskelet kasının insulin duyarlılığını etkilemeden plazma insulini ve yakıt deposu üzerine normal gebelikte görülenle benzer etkileri saptanmıştır (56)

Potansiyel olarak plasenta kökenli maternal leptinin yüksek konsantrasyonları insulin duyarlılığını direkt olarak etkilemek yerine, insulin duyarlılığındaki değişikliği yansıtabilir. Gebeliğin sonraki dönemlerinde dolaşımdaki hCS, plazma laktojen,östrojen ve progesteron düzeyleri artan plasental kütle ile birlikte maksimal değerlerine ulaşmaktadır (51). Pitüiter GH

konsantrasyonu düşer ancak artan plasental GH varyantı düzeyi bu azalmayı dengeler(57). Ayrıca prolaktin düzeyi yükselir ve insulin direncinde etkili olabilir. Serbest kortizol düzeyleri artar, plasental kortikotropin ve CRH'ye rağmen diüurnal ritim korunur (58).

Son yıllarda normal gebelik ve GDM'de insulin direncinde potansiyel rol oynayan birçok plasenta ve/veya yağ dokusu kaynaklı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar TNF-alfa yüksekliği (59) ve adiponektin düşüklüğünü(60) de içerir. Tip 2 DM'de insulin direncinde potansiyel katkıda bulunan birçok faktör halen normal gebelikte ve GDM'de incelenmemiştir(61). Yakın bir zamandaki bir yayında Friedman ve ark.(62) moleküler düzeyde normal gebelikteki insulin direncinin, insulinin reseptörleri fosforilleme kabiliyetinin azalması, IRS-1(insulin reseptör substratı) ekspresyonunun azalması ve spesifik bir kinazın artışı da içeren multifaktöryel bir durum olduğuna kanaat getirmişlerdir. GDM'de sinyal inhibisyonuna ve böylece müteakip GLUT4 translokasyon azalmasına yol açan başka değişiklikler oluşur. Bu kombine hormonal ve metabolik değişikliklerin net etkisi periferik (kas ve yağ dokusu) ve hepatik dokuda insulin etkisine zıt etkidir.

Annesel Yağların Konseptus Tarafından Kullanılması:

Plasenta, konseptusun kendi metabolik ve biyosentetik ihtiyaçlarını devamlı olarak çektiği bir boru hattıdır ve glukoz metabolik enerjisinin ana kaynağıdır. Ek olarak, glukoz ya da glukozdan derive olan 3 karbonlular (laktat), glikojen, glikoproteinler ve konseptusun fosfolipid ve trigliseridlerindeki giserid-gliserolün öncülüdür. Normal erişkinlerdeki 2-3 mg/kg/dk glukoz kullanımına karşın term insan fetüsünde glukoz kullanımı 6 mg/kg/dk gibi yüksek bir değerdedir(63). Placentadan glukoz geçişi, kolaylaştırılmış difüzyonla olur ve maternal glukoz genelde fetal glukozu 10-20 mg/dl (0,6-1,1 mmol/L) düzeyinde geçer. 3.trimesterde insan fetüsünün büyümesi için günlük ortalama 54 mmol nitrojen gerekir(64).

Ayrıca oksidatif enerji için konseptusta aminoasitler kullanılabilir. Her ne kadar insanlarda fetal büyüme için gerekli nitrojen ihtiyacının belirlemek için kandidatif bir yöntem olmasa da fetüsün maternal nitrojen kaynaklarını sürekli olarak fazlaca kullandığı aşıkardır. Her ne kadar maternal trigliserid en büyük rezerv yakıt deposu olsa da konseptusun metabolik ihtiyaçlarını çok az miktarda destekler. Trigliseridler plasental bariyeri zayıf bir şekilde geçer ve fetüse serbest yağ asidi transferi sınırlı olabilir. Gliserol plasentayı iyi geçer ancak geviş getirmeyen memelilerde katkısı tahminen azdır. Ketonlar plasentayı kolayca geçer, maternal kandakine yakın konsantrasyonlarda fetal dolaşımında bulunur(65). Keton oksidasyonunda gerekli enzimler insan fetüsünde bulunur. Fetal dokular, beyin dahil in-vitro ortamda açlıkta bulunan keton konsantrasyonları ile aynı oranda keton ile inhibe edildiğinde alternatif yakıtların varlığında dahi (örneğin açlık glukoz,laktat,ve amino asit konsantrasyonlarında) verimli bir şekilde keton oksidasyonu görülür (65). Ancak bu şekilde keton

metabolizmasına yönelimin kötü sonuçları olabilir. Keton oksidasyonu diğer yakıtların oksidasyonunu engeller ve onları biyosentetik kullanım için koruyabilir ya da fetüsteki başka yollara yönlendirebilir(66). Ketonlar sıçan fetüsünde büyüyen beyin hücrelerinde pirimidin ve pürin sentezini inhibe eder(66) ve yüksek konsantrasyonlarda kemirgen embriyokültürlerinde organogenezi bozar. Tartışmalı epidemiyolojik kanıtlar, insan gebeliği boyunca olan maternal ketonürinin çocukta azalmış IQ ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür (67). 2. ve 3. trimesterlerde artmış serbest yağ asidi ve betahidroksibütirat konsantrasyonlarının çocuğun 2-5 yaşına kadarki entelektüel gelişimi ile ters bir ilişkisi olduğunu kaydetmişlerdir.

Gıda yakıtlarının dolaşımdaki konsantrasyonları

Normal gebelikte; normal kadınlarda gebelikte açlık plazma glukozu düşer. Açlık plazma glukozundaki (10-12 saat açlık)en büyük düşüş fetusun glukoz üretiminin maternal glukoz turnoverini sağlayacak kadar yeterli olduğu dönemden önceki erken gestasyon döneminde olur (68).Çok obez kadınların gebelik boyunca açlık plazma glukozunun düşmediği raporlanmıştır (68). Geç gestasyon boyunca düşük açlık glukozu devam eder ancak tokluk şekeri yüksektir. Ayaktan gelen gebelerden kapiller kan glukoz ölçümleri ya da devamlı subkutan sıvı ölçümlerinde elde edilen diurnal glukoz profilleri, normal gebelerde geç gestasyonda dahi glisemik sapmaların çok az miktarda olduğunu onaylamaktadır (69,70). Plazma gliserol ve serbest yağ asit düzeyleri geç gestasyona kadar değişmez ta ki belirgin artışlar olunca lipolizin ve insulin direncinin de eşlik ettiği metabolik açlık profiline ilerleme oluncaya kadar (71) tüm major lipid fraksiyonlarında- trigliseridler,kolesterol, fosfolipidler- progresif artış olur (56). Erken gebelikte total aminoasit konsantrasyonları düşer ve gestasyon boyunca devam eder(72). Bu değişikliklerin sebepleri açık değildir. İnsulinin plazma aminoasitleri üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir ve bu bulgulardan sorumlu olabilir. En azından gebe sıçanlarda geç gestasyonda iskelet kasından aminoasit salınımı insulince daha az engellenir. Bu durum, insulin direncinin olduğu bu süre boyunca bozulmuş kas salınımına karşı artmış fetal temizlemenin maternal hipoaminoasideminin devamında rol oynayabileceğini destekler.

Gestasyonel diyabette; glukozun serbest yağ asitlerinin, trigliseridlerin ve aminoasitlerin bazal ve postprandiyal düzeyleri normal kontrol gebelerde fazla olma eğilimindedir (73), GDM şiddeti ile paralel bir biçimde diyet müdahaleleri süresince devam etme eğilimindedir(73). Dallı aminoasitler insuline duyarlıdır ve genelde obezite ve diğer insulin dirençli durumlarda değişirler, büyük çoğunlukla da bozulurlar(73). Hızlandırılmış açlığa eğilim (örneğin, serbest yağ asitleri ve ketonlarda daha çok yükselmeyeyle ilgili dolaşımdaki glukoz konsantrasyonlarında daha hızlı düşüş) gestasyonel diyabetlilerde, normal glukoz homeostazisine ait bayanlarla aynıdır(74). Diyetle tedavi

edilen ayaktan takipli gestasyonel diyabetli gebelerden, devamlı subkutan sıvı monitörize edilerek elde edilen diüurnal glukoz profilleri, normale göre postprandial pik seviyelere ulaşmada daha büyük değişikliklerin ve gecikmelerin olduğunu göstermiştir(70).

Önceden diyabeti olan kadınlarda; tip 1 DM'si iyi kontrol altında olan gebelerde, plazma lipidlerinde (serbest yağ asitleri, kolesterol, trigliseridler) hafif dalgalanmalar görülür ve kendi lipid profillerinde bireysel lipoprotein fraksiyonunda hafif değişiklik olur(75). Normalden en fazla sapma gebelikte plazma glukoz profillerinde olur, plazma aminoasit konsantrasyonları ayrıca görülebilir bir biçimde bozulabilir. Amino asitlerdeki değişiklikler ve glisemik kontrol göstergeleri (kan şekeri takipleri ve hemoglobin A1c) özellikle geç gebelikte, zayıf göstergelerdir(76). Daha yüksek total plazma trigliseridleri, VLDL'de artmış bir trigliserid içeriği ile birlikte lipidler Tip 2 DM'li gebe hastalarda daha yüksek oranda bozulur(75). Normal gebelik ya da Tip 1 DM'li gebeliklerle karşılaştırıldığında HDL'deki kolesterol içeriği azalmış olabilir. Obezite ve diyabetin bu lipid bozukluklarındaki görece riski açıklanmayı beklemektedir. Tip 2 DM'de aminoasit metabolizması ile ilgili çalışmalar halen raporlanmamıştır.

Maternal Metabolizma Ve Gebelik Sonuçları

Pedersen tarafından yarım asır önce geliştirilen çığır açıcı hipotez; maternal hipergliseminin makrozomi ve neonatal morbiditeden sorumlu olan fetal hiperinsulinemiye yol açtığıdır. Geniş deneysel ve klinik kanıtlar, annedeki metabolik bozuklukların aslında çocukta DM'nin tüm yan etkilerinde rol oynadığını gösterir(51,76,77). Glukoza ek olarak diğer metabolik yakıtlardaki değişimlerin önemi sonradan anlaşıldı (73). HAPO çalışmasının sonuçları (41) maternal glisemi, fetal insülin ve fetal büyüme parametrelerinin normalde aşikar diyabete doğru bir dizi halinde uzandığını göstermiştir.

Freinkel (51) metabolik bir bozuklukla gebelik sonuçları arasında geçici bağlantılara vurgu yapmıştır (yakıt aracılı teratojenез) ve diyabetin bozuk intarauterin çevresinin perinatal olduğu kadar yaşam boyu sürece neticeleri olduğunu varsaymıştır(51,77).

Konjenital Malformasyonlar ve Erken Fetal Kayıp

Diyabetik gebelerdeki artmış spontan düşük ve konjenital malformasyon riski gebelikteki metabolik kontrolle bağlantılıdır(51,74). Organogenez peryodu boyunca iyi kontrol, bu istenmeyen sonuçların prevalansını azaltabilir(78), spontan abosrtus riski gebelikten kısa bir süre önce ya da sonra ölçülen HgbA1C konsantrasyonları ile direkt orantılıdır (79,80). Metabolik kontrol ve konjenital malformasyon riski arasındaki özel bağlantıyı açıklamak daha zor olmuştur. Greene ve ark.(80) konjenital malformasyon prevalansının, başlangıç HgbA1C değerinin standard değerden

+10-12 SD fazla olmasına kadar % 5 civarında olduğunu bulmuştur. Mevcut analitik metodların kaynağını ele aldığımızda(81) HgbA1C 9,5 olduğunda bu % 10'a ulaşmaktadır. Bunun ötesinde malformasyon riski adım adım yükselmektedir. Birçok grup gebelik öncesi DM kontrolünün(82) majör konjenital malformasyon riskini normal gebelerin risk düzeyine indirdiğini raporlamıştır.

Diyabeti olup da planlı gebeliği olan popülasyonlarda konjenital malformasyon oranları genel popülasyonla aynı oranlara düşmüştür(83). Ancak genel popülasyon tabanlı veriler, önceden diyabeti olanların gebeliklerinde genel doğum defekti riskini %10 olarak göstermiştir (84,85).

İnvivo ve invitro hayvan modelleri diyabetik embriyopatiji multifaktöriyel olarak öne sürmüşlerdir (86). Oksidatif stres, serbest radikallerin artmış yapımı, sinyal yollarının bozulması (pax 3 geninin ekspresyon ve etkisini de içeren) ya da bunların kombinasyonu kapsamıştır (84,85,87). Sıkı bir metabolik kontrol sağlandığında embriyopatiji yol açabilecek dolaşımdaki faktörler hiperglisemi ve hiperketonemiden daha yavaş düşmektedir (86). Hipoglisemi de ayrıca teratojendir (88). Bu yüzden kan şekeri ölçümleri ya da HgbA1C ölçümleri maternal çevrenin fetus üzerindeki toksisitesini tam yansıtmayabilir. Bu düşük spesifite ilk trimesterde kötü metabolik kontrole ait Hgb1AC düzeylerine sahip anne çocuklarının %60-70 oranında normal gelişmesi gerçeğinin yansımasıdır. Sonuç olarak optimal sonuca ulaşmak için ne glisemik kontrolün derecesi ne de süresi bilinmemektedir(78).

Fetal Büyüme Bozuklukları

Makrozomi gelişimi (geleneksel olarak doğum ağırlığının 4000 gr ya da üstü olması veya gestasyonel yaşa göre 90. persentilin üstünde olması) Pederson hipotezinin en öncü gereğidir ve DM-GDM ile komplike gebeliklerin yaygın bir komplikasyonudur. Artmış adipozite makrozominin temel komponentidir. Diyabetik anne bebeklerinin normal anne bebeklerine göre 2 kat artmış vücut yağ içeriği mevcuttur. GDM'li anne çocuklarında total vücut ağırlığı kontrollerle aynı olsa bile artmış yağ oranı izlenmektedir(89) ve HAPO çalışması subdiyabetik maternal glukoz düzeylerinin tüm düzeylerinde çocukta artmış yağ oranı riskini göstermiştir. Adipozite; öncelikle sezeryan, omuz çıkığı, doğum travması riskini arttıracak bir biçimde omuz bölgesinde belirgindir(90). Cilt kalınlığı ölçümleri doğumdaki adipoziteyi belgelemek için kullanılabilir ve maternal metabolik regülasyonu yansıtır(91). Ancak deri kalınlığı ölçümlerinin standardize edilmesi zordur. Rutin klinik değerlendirmede kullanımı seyrek(91). Asimetrik büyüme diyabetik fetopatinin ana göstergelerinden biridir. Subkutan yağ hipertrofisine ek olarak, insuline duyarlı diğer organlar (ör. Kalp ve karaciğer) daha büyük olabilir, oysa ki beyin gibi insulin duyarlı olmayan dokular normal boyuttadır. Fetal humeral yumuşak doku kalınlığı (92) ya da yanak-yanağa boyutları(93) maternal diyabet kaynaklı asimetrik büyümeyi saptamak için kullanılabilir. Bazı araştırmacılar

75.persentilden büyük abdomen çevresi ölçümlemleri, makrozomi açısından yüksek riskli gebeler olarak tanımlayıp, insulinle yoğunlaştırılmış tedaviye yönlendirmektedir(94). Fetal hiperinsulinemi adipoz doku henüz gelişmeden önce erken gestasyonda gelişebilir (95). Diyabetik anne bebeklerinin pankreaslarının morfometrik çalışmaları, ada hücre hipertrofisi ve hiperplazisini göstermiştir (2. trimester). Terme yakın ya da doğumda fetal ada fonksiyonu ile metabolik kontrol arasında daha güçlü bir bağlantıyı 3. trimesterden çok 2. trimesterde (HgbA1C konsantrasyonu) görmekteyiz (96). Birkez başladı mı, beta hücre hiperaktivitesi, besin yakıtlarındaki az artışlarda dahi, makrozomi gelişimini kolaylaştırabilir. Ayrıca viseromegali ve yağ akümüasyonu normal fetal maymunlara (insulin pompası implantları ile) aynı anda başka gıda vermeden yapılan insulin takviyesi ile oluşmuştur (97). HAPO çalışması sonuçları, fetal hiperinsulinemi riskinin aşikar diyabetlilerden daha düşük seviyede maternal glukoz konsantrasyonu aralığında doğrusal bir biçimde arttığını belirlemişlerdir(41). Çok sayıda gıda yakıtının değişimi (96), fetal ada fonksiyonunun prematür aktivasyonuna katkıda bulunabilir ve IGF'leri arttırabilir (98). Tarihsel olarak intrauterin büyüme geriliği Tip 1 DM'li kadınların çocuklarında yaygın bir bulguydu. Bunun uteroplasental yetmezliğe yol açan maternal vasküler bozukluğa sekonder olduğu düşünülmüştür (99). Ancak erken gebelikte çok kötü bir metabolik kontrol (vaskülopati yokluğunda) gelişmeyi bağlı doğum defektleri olmadan dahi onarılmaz bir biçimde geriletebilir (38). Günümüzde, gelişme geriliği hipertansiyon ve nefropati ile komplike olmuş gebelikler hariç nadiren görülmektedir.

Çocukluk Döneminde Antropometik ve Metabolik Gelişim

Pettitt ve öğrencileri (100) Pima hint annelerinde OGTT'ye 2 saatlik glukoz cevabı ile çocuklarında obezite oluşması arasında bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Üstelik obezite riski sadece doğum ağırlığı artmış olanlarla sınırlı değildir(101,102). İlk gebeliğinde kontrolleri kötü olan diyabetik anne çocuklarında 4. yaşlarında daha yüksek kilo- boy oranı raporlanmıştır (103).

Diyabetik anne çocuklarının; prospektif bir uzun dönem çalışmasında, Normthwester Üniversitesi'ndeki grubumuz makrozominin 1 yaş civarında kaybolduğunu bulmuştur. Ancak 8 yaşlarında obezite yüksek bir orandaydı, neredeyse yarısında ağırlık 90. persentilin üstündeydi (101,103). Son zamanlarda, Hilier ve ark. gebelikleri boyunca glukoz yükleme/ tolerans testleri olan anne çocuklarından oluşan büyük bir multi-etnik grubun ağırlıklarını (5-7 yaş) raporlamıştır (104). Obezite riski diyabetik anne çocuklarında, subdiyabetik maternal glukoz aralığında progressif olarak artmıştır. Pima hintlerinde 20-24 yaşları arasında Tip 2 DM %45,5 diyabetik anne çocuklarında, %8,6 prediyabetik anne çocuklarında %1,4 diyabetik olmayan anne çocuklarında mevcuttur (105). Değişikler diyabet için baba faktörü, her iki ebeveynde diyabet başlama yaşı ve çocuğun obezitesine göre düzeltmeler olunca da aynı kalmıştır. Yazarlar " Bu bulgular intrauterin

çevrenin diyabet gelişimi için önemli bir belirleyici olduğunu ve genetik faktörlerin etkilerine ek etkileri olmaktadır" şeklinde sonuca varmışlardır (105). Diyabetik anne çocuklarının eklendiği Northwestern Üniversitesi uzun dönem takiplerinde, özellikle pubertede yüksek prevalansla BGT (bozulmuş glukoz toleransı)'ye sahip oldukları görülmüştür. BGT, GDM'li veya önceden varolan DM'li anne çocuklarında benzer oranlarda gelişmiştir. Obezite derecesinden bağımsız olarak anne karnında fazla insulin sekresyonu çocukluktaki hem BGT hem de obezite için güçlü bir prediktördür (106). Birlikte, bu gözlemler diyabetik anne çocuklarında doğa(genetik etmenler) ve bakımın (intrauterin metabolik çevre) etkileşip obeziteye ve Tip 2 DM'ye yol açabildiğini belirtmişlerdir.

GDM (TANI VE SINIFLANDIRMA)

GDM açlık glukoz düzeyleri gebelik için normal olanlar (<95 mg/dl) ya da yüksek olanlar (>95 mg/dl) arasında ayırım yapabilmek için alt sınıflara ayrılmıştır. Açlık plazma glukoz düzeyleri yüksek olanlar gebelik dışında diyabet için daha yüksek risklidir ve bazılarında tanısız OGTT'de yüksek açlık glukozu nedeni ile isteğe bağlı farmakolojik tedavi başlatılmıştır (107). Hastalar genelde önceden GDM'si olup postpartum şeker değerlendirilmesi yapılmamış olarak görülür. Diğerlerinde postpartum dönemde DM olmaksızın bozulmuş glukoz toleransı görülmüştür. Önceki sınıflandırma ve epidemiyoloji perspektifine göre müteakip gebelikte GDM saptanmamaktadır. Ancak klinik yönetim amacı ile onları açlık plazma glukozuna göre sınıflandırmak daha uygundur ve onları GDM klas A1, önceki GDM ya da GDM klas 2, önceki GDM şeklinde tanımlamak uygundur.

Önceden Varolan DM

Önceden varolan DM , tahmini Tip 1 DM ya da Tip 2 DM şeklinde ayrılmaktadır. Tarihsel olarak White Sınıflandırması , Tip 1 DM'de gebelik riskini başlama yaşı ve diyabet süresi temelinde mikro ve makrovasküler komplikasyonların kombinasyonu ile belirlemek üzerine tasarlanmıştır. Günümüzde fetal kayıp nadirdir ve gebelik boyunca metabolik kontrol derecesi vasküler komplikasyonların varlığı ya da yokluğu maternal yaştan ve DM süresinden bağımsız bir şekilde maternal ya da fetal morbiditenin daha spesifik prediktörleridir. Bu yüzden şu anda White sınıflandırmasını sadece tanımlama amacı ile kullanmaktayız. Fetal ya da maternal riskleri tahminde yardımcı olmak için biz DM'li gebelikleri komplike olmayan (bilinen vasküler ve nefrolojik komplikasyonları olmayan) ya da komplike (bir ya da daha fazla komplikasyon) olarak ayırmaktayız.

GDM Tanısı

Saptama: GDM tanısı koymak için optimal kost-efektif strateji dekatlar boyunca tartışma konusu olmuştur. ABD'de diğer bazı ülkelerde temel prosedür 50 gr OGTT yapmak ve yüksekse 3 saatlik OGTT yapmaktır. Diğer bazı ülkelerde OGTT; önceden GDM risk faktörü öyküsü olan hastalarda tek kullanılan tetkiktir.

HAPO çalışma sonuçları ve artmış GDM prevalansı(45,46) dönüştürüldüğünde, daha az komplike tarama ve tanı algoritmalarının genişçe ya da global olarak tüm gebelerde benimsenmesi beklenmektedir. Önceden tanı almış ya da tanısı konmamış Tip 2 DM'nin ayrıca prevalansı artmıştır (44) ve genelde asemptomatiktir. İlk obstetrik başvuruda ve tüm gebelik boyunca bir dizi kan şekeri tetkiki bakmak çoğu popülasyonda maliyet-etkin değildir. Ancak gebelik öncesi tanı almamış DM ya da BGT'si olan ilk trimesterde hiperglisemik hastalar erken tanı konmasından ve tedavi başlanmasından fayda görebilir. Bu yüzden hizmet alan popülasyona bağlı GDM tanısı için geniş bir stratejiye sahip olmak önemlidir. HAPO çalışmasının sonuçları klinik pratikte uygulanmaya başlandığı zaman GDM tanı ve saptanması için stratejilerin değişeceğini umulmaktadır, fakat yazarların görüşüne göre evrensel kan şekeri ölçümü hasta popülasyonunu büyük oranda düşük riskli kadınlardan oluşmadığı sürece geçici olarak uygulanmalıdır.

Tablo 1de 2 nokta önemsenmelidir. Birincisi; kadınlar tüm düşük risk özelliklerini taşıdığı zaman “düşük risk” olarak tanımlanmalıdırlar. İkincisi; yüksek risk olarak adlandırılanlar kan şekeri ölçümelerini ilk prenatal başvuruda yaptırmalıdırlar. Başlangıç normal ise 24-28. haftalarda tekrar test etmelidirler. Orta riske sahip kadınların glukoz yükleme testini ilk defa 24-28. haftalarda alması gerekmektedir. 140 mg/dl (7,8 mmol/L) veya üzeri kan şekeri sahibi olanlar tanısal OGTT yaptırmalıdır.

Plazma ya da serum glukoz ölçümlerini sertifikalı laboratuvar teknikleri ile ölçmek önemlidir. Kapiller kan şekeri ölçümleri (strip ya da portable sayaçlarla) her ne kadar kullanışlı ve hızlı olsa bile %10-15 civarında spesifite ve sensitiviteyi düşürür (47,108).

Rastgele kan şekeri ölçümü, HgbA1c (109) ya da fruktozamin (110) ayrıca tarama amacı için yeterli duyarlı değildir.

<u>Tablo 1 GDM'yi saptamak için tarama stratejisi</u> (47,108)
-GDM risk değerlendirilmesi ilk prenatal vizitte öğrenilmelidir.
<i>Yüksek risk</i>
Kan şekeri ölçümünü uygun olur olmaz uygula, bir ya da daha fazla risk faktörü varsa,; -Önceki GDM -Ağır obezite -Güçlü DM aile öyküsü -İleri maternal yaş
GDM tanısı konmamışsa, kan şekeri ölçümü 24-28. haftalarda hastada herhangi bir zamanda hiperglisemi bulgu ve semptomları oluşmuşsa tekrarlanmalı.
<i>Orta risk</i>
24-28. haftalarda kan şekeri testini;
-iki basamaklı prosedür ile : 50 gr yükleme testi yüksek çıkanlarda tanısal OGTT uygula ya da
-tek basamaklı prosedür: Tümüne tanısal OGTT uygula
<i>Düşük risk</i>
Eğer tüm bu özellikler varsa rutin olarak kan şekeri testi gerekmez; -Düşük GDM prevalanslı etnik grubun üyesi olmak -Birinci dereceden akrabalarda bilinen diyabet yok -<25 yaş -Doğumda normal ağırlık -Gebelikten önce normal kiloda olmak -Anormal glukoz metabolizması öyküsü yok -Kötü obstetrik sonuç öyküsü yok

Her ne kadar daha lezzetli olsa da, jelibon gibi alternatif ajanlarla yapılan tarama testleri GDM'yi saptamak için daha az duyarlıdır(111). İkinci trimesterde, amniyotik sıvı insulin düzeyi için yapılan amniyosentez GDM erken tanısı için oldukça sensitif olarak görülmektedir (112,113). Fakat invaziftir ve potansiyel olarak kötü sonuçlara sahiptir.

TANI:

Anormal şeker yükleme testine sahip hastalar O'Sullivan ve Mahan (39) kriterlerine göre değerlendirilen (venöz plazmadan tüm kana ulaşarak) 3-saatlik 100 gram OGTT testine alınır. Bu kriterler minör değişikliklerle 40 yıl öncesinden günümüze kadar geniş bir kullanımdadır. Bu kriterler kötü perinatal sonuçları saptamak için değil, gebeliği takiben diyabet gelişmesi yüksek riskli gebeleri tanımlamak için kullanılır. Ulusal Diyabet Veri Grubu 1979 da(114) DM sınıflandırılması ve tanı kriterlerini oluşturduğunda otoanalizer kalorimetrik (ferisiyanid tabanlı) analitik metodu altın standart idi. Günümüzde glukoz tahlilleri öncelikli olarak enzimattir (glukoz oksidaz ya da heksokinaz).

Carpenter ve Coustan(115) 100 gram OGTT'yi değerlendirmek için O'Sullivan sonuçlarını daha tutarlı bir şekilde glukoz oksidaz tabanlı metotlarla türetmiştir. Bu, GDM tanısı için NDDG tarafından önerilen glukoz değerlerinden daha düşük plazma glukoz değerlerine ve GDM tanısı alan kadınlarda % 50 artışa yol açmaktadır (45). Birçok çalışma gebeliğe bağlı komplikasyonların Carpenter ve Coustan tarafından belirlenen plazma glukoz değerleri ile GDM tanısı konulan ek gebeliklerde eşit frekansta olduğunu ve bu vakaların daha yüksek NDDG kriterlerini karşıladığını göstermiştir(116,117).

Tablo 2 100 gram OGTT yükleme*

	O'Sullivan Mahan (39) Tüm kan Somogy Nelson (mg/dl)**	NDDG(114) Plazma Otoanalizer(mg/dl)**	Carpenter-Coustan (115) Plazma Glukoz Oksidaz (mg/dl)**
Açlık	90	105	95
1.saat	165	190	180
2.saat	145	165	155
3.saat	125	145	140

*Test geceyarısı açlık, ya da en az 8 saat açlık(14 saattten az) tan sonra , en az gün kısıtlanmamış diyetten (>150 gr karbonhidrat/gün) ve aktiviteden sonra uygulanmalı. Test boyunca hasta oturmalı ve sigara içmemelidir.

**Tanı için 2 ya da daha fazla pozitif değer olmalıdır.

GDM HETEROJENİTESİ

İlk tanısı gebelikte konulan diyabetlerin tümü GDM olarak tanımlanmıştır. Ancak GDM'li hastalar takip çalışmalarına dayanarak önemli oranda Tip 2 DM öncülü olarak kabul edilmiştir.

Fenotipik Heterojenite

GDM'li kadınlarda yaş, kilo, karbonhidrat intoleransı derecesi ve insulin sekresyonu ile ilgili önemli derecede heterojenite izlenmiştir (118). GDM'li kadınlar kendi akranlarına göre daha yaşlı ve kiloludur ve bu popülasyonun yaş ve ağırlık spektrumunu uzatmaktadır. Açlık plazma glukozu düzeyleri GDM'lilerde obeziteye paralel olarak artma eğilimindedirler ancak artmış açlık glukozuna sahip zayıf kadınlarda sıkça görülmüştür. Açlık plazma immünreaktif insulini (IRI), hem GDM'li hem de kontrol grubundaki obezlerde daha yüksektir(118) (artmış açlık kan glukozu olan GDM'liler hariç). Yaş ve kilonun etkilerini kontrol etmek için yapılan kısa süreli (15 dk) ve uzun süreli (3-saat) IRI cevabı hem obez hem zayıf GDM'lilerde artmıştır ve insulinopeni en çok açlık plazma glukozu yüksekken bildirilmiştir(118). Küçük bir GDM'li gebe grubu oral glukozu iyi korunmuş IRI cevabı göstermiştir(118). Aynı heterojenite GDM'lilerde intravenöz glukozu birinci ve ikinci faz IRI cevabında görülmektedir (119). İnsulinin karışık gıdalara cevabı ayrıca GDM'li çok obez hastalarda heterojendir. Ağır insulin direnci geç normal gebeliğin karakteristik özelliğidir ve kayıtlar GDM'lilerin ortalama olarak daha dirençli olduğunu göstermiştir (119,120,121). Bazı çalışmalarda sorun yaş ve kilodaki farklılıklara bağlanmış ve hatta bu yüzden az miktarda açlık hiperglisemisinin insulin duyarlılığında etkili olduğunu düşündürmüştür.

Genotipik Heterojenite

Genotipik heterojenite, Tip 1 DM riski ile birlikte olan bazı immunolojik önceliklerin etnik olarak eşleşmiş gruplarla karşılaştırılmasında öne sürülmüştür. GAD (Glutamik asit dekarboksilaz)antikoru varlığı prevalansı kullanılan metod ve çalışılan popülasyona göre değişmektedir (50,122).

Birlikte, kayıtlar GDM'li beyaz kadınlarda daha fazla adacık hücre antikoru ve tanı esnasında daha yüksek açlık glukozu olduğunu desteklemektedir. Bu ve diğer bulgular GDM'li popülasyonun bazı yavaş gelişen Tip 1 DM'li hastalar içerdiğini destekler. Kopenhagdaki bir retrospektif yayında yazarlar, beklenenden daha fazla oranda Tip 1 DM'li hastanın hastalık başlangıcının gebelik sırasında olduğuna hemfikir olmuşlardır ve bildirmişlerdir (123). GDM prevalansındaki ırk ve etnik grup farklılıkları anne yaşı veya obezite nedeni ile tam olarak hesaplanamamıştır (124,125). Ancak, GDM'ye öncül olan özel genetik veya çevresel faktör tanımlanmayı beklemektedir. Mitokondriyal DNA mutasyonlarına sahip DM'ler (126,127) ilk başta GDM olarak farkedilebilir. Yaygın olmayan

ve atipik bir Tip 2 DM tipi olan MODY ayrıca GDM olarak belirtilebilir (128). Günümüzde spesifik diyabetik genetik faktörler yalnızca küçük bir GDM'li fraksiyonda tanımlanmıştır (129).

GDM TEDAVİSİ

RASYONEL

Morbiditeler

GDM teşhis edilemezse ya da eksik tedavi edilirse perinatal kayıp ve neonatal morbidite riski artmaktadır(130). Ancak çoğu merkezde GDM'li kadınlar diyet önerisi almakta bazıları şeker takibi yapmakta ve hiperglisemi devam ederse insulin tedavisi verilmektedir (47,48,108). Dahası GDM ile komplike gebelikler yüksek riskli olarak tanımlanmakta ve bu da daha yoğun obstetrik süpervizyon ve müdahaleye yol açmaktadır (48). Bu tür yaklaşımlarla GDM'de perinatal kayıp varsa az bir artış olur, neonatal morbidite oranı (hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, hiperbilirubinemi) genel popülasyon düzeylerine yakın olarak düşebilir (131). Yakın zamanda Crowther ve öğrencileri (132) GDM tedavisine ait, midahalelerin ciddi perinatal morbidite ve anne sağlığı ile ilgili problemleri azalttığını bir randomize klinik çalışmada raporlamışlardır. Bununla beraber GDM'nin tanı ve tedavisinin fayda ve etkinlik maliyeti tartışmalıdır.

Konjenital Malformasyonlar

GDM'li çoğu gebelikte konjenital anomali riski artmamıştır (133). Ancak, DM tanısı için gerekli hiperglisemisi olan GDM'de , hiperglisemi ağırlığı ile orantılı olarak artmış doğum defekti riski vardır. Bu; GDM ve Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu Los Angeles'daki Latin popülasyonunda bulunmuştur (134). Gerçekte, çoğu tanısız olarak artmış açlık kan şekeri olan kadınların gebelikten önce tanı almamış DM'si mevcuttur ve ilk GDM olarak tanımlanmıştır. Bu yüzden risk altındaki gebelikleri tanımlama ve konsepsiyondan önce daha iyi bakım sağlama, ana zorluklar olarak kalmaktadır.

Fetal Hiperinsulinemi

GDM'li anne çocukları ya da nondiyabetik düzeylerde plazma glukozuna sahip anne çocukları fetal hiperinsulinemi, artmış fetal adipozite ve artmış fetal boyut (makrozomi) riskine sahiptir ve bu da doğum travması ve operatif doğum oranını arttırmaktadır (47,131). Ayrıca, çoğu çalışma GDM ve önceden varolan DM'de görülen maternal metabolik anomalilerin çocukta ağırlıkla pankreatik fonksiyonlarla nörolojik gelişmesi ile ilgili uzun dönem etkilerinin olduğunu belirtmiştir.

Metabolik Surveyans

GDM'li tüm hastalara , diyetteki olası karbonhidrat eksikliği saptansın diye kan ve idrar ketonlarını kahvaltı ve akşam yemeğinden önce ölçmeleri istenmiştir. Açlık ve 1.saat glukoz ölçümleri ayaktan hasta takiplerinden elde edilir. Bu sayede daha yoğun tedaviyi gerektirecek bozulan glukoz toleransını monitörize etmek ve self glukoz ölçümlerinin tutarlılığını belirlemek mümkün olur. Tüm insulinle tedavi edilen hastalar açlık ve yemek öncesi kapiller kan şekerini insulin dozlarını ayarlamak için ölçerler ve haftada en az 2 kez 1. ve 2. saat postprandial glukoz ölçümlelerini de eklerler. İnsulin dozlarını ayarlamak için yemek öncesi ya da yemek sonrası glukoz ölçümü kullanma hakkında halen gelişmeler mevcuttur (135). 4. ve 5. Uluslararası Çalışma Konferansı katılımcılarına göre GDM üzerine self-glukoz ölçümleri, herhangi bir başvuruda yapılan glukoz ölçümlerinden daha üstündür ve standart diyet yönetimi haricinde tedavinin yoğunlaştırılmasını haklı kılan glukoz konsantrasyonlarını saptar. Fakat bu önerilerin tüm GDM'lilere uygulanmasını durdurdular.

Bu yöntemi diyet ile tedavi edilenlerde diyetle daha iyi uyum ve yaşam stili değişikliği için kullananlarda, daha yoğun tedavi gerektirenlerde önerilmektedir.

METABOLİK YÖNETİM

Hedefler:

GDM tedavi rasyonelleri önceden özetlenmiştir. GDM ile perinatal kayıp kayda değer bir biçimde artmadığından tüm çabalar şuan perinatal morbidite ve uzun dönem sekelleri azaltma üzerine odaklanmıştır. Makrozomiye ve ona bağlı morbiditeyi önleme en çok ilgi çekmiştir. İlk basamağı hayat stili değişikliği olmak üzere açlık ve tokluk şekerlerini normal değerlere çekmek GDM'deki primer hedeftir. Her ne kadar fetal riski önermek için gereken ideal glisemik hedefleri belirlemek için henüz kontrollü çalışmalar yoksa dahi, GDM 4.Uluslararası Çalışma Konferansı kanıtları, 1.saat maternal kapiller kan glukozunu 140 mg/dl (7.8 mmol/L) veya daha düşük, ya da 2. saat 120 mg/dl (6,7 mmol/L) veya daha düşük, veyahut herikisinin aşırı fetal büyümeyi azalttığını öne sürmüştür (47). Açlık ve yemek sonrası değerler için hedef değerler çoğunlukla 95 mg/dl (5,3 mmol/L) nin altındadır. Son zamanlardaki çalışmalarda normal gebe kadınlarda kan şekeri düzeyinin beklenenden daha düşük olduğu ve 38. haftada ortalama 78,3 mg/dl olduğu ve postprandial ortalama glukoz değerlerinin 1 ya da 2.saatlerde 105.2 mg/dl yi geçmediği görülmüştür (69,70). Non diyabetik kadınlarda dahi, maternal postprandial kapiller glukoz ölçümleri fetal boyut ile koreledir (abdominal çevre ölçümü)(69). Bazı araştırmacılar USG ile fetal abdomen çevresi ölçümünün GDM'li tüm kadınlarda uygulanmasının büyük bebek riski olanları belirlemek için

(AC<75.persentil) ve tedaviyi büyük bebek (AC>=75.persentil) riski olanlara yoğunlaştırmanın daha kost-efektif olduğunu sağlayan kanıtlar sunmuştur (94)

Yaşam Stili Modifikasyonu

Nutrisyonel Tedavi:

Medikal nutrisyonel tedavi GDM'nin medikal ya da metabolik yönetiminin köşe taşı olarak kabul edilmektedir. Medikal nutrisyonel tedavinin amaçları ve GDM'de kullanılan yaklaşımlar normal gebelik ve önceden var olan DM ile aynıdır. Düzeltmeler başlangıç reçetesine (35-38 kkal/kg IBW[145-160 kJ/kg]) subjenin gebelik öncesi kilo alımını sağlayacak oranlarda yapılmaktadır(136). Standart diyetin çoğu izokalorik modifikasyonu araştırılmıştır. Karbonhidrat içeriğini %30-40'lara düşürmek postprandial hiperglisemiye azaltabilir (137). Fakat artmış yağ ya da protein içeriği ya da her ikisini beraberinde getirir. Maternal aminoasit, keton ve lipid oranlarının çocuk üzerine uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Günlük diyet alımı multipl küçük öğünlerle alındığında (6-7) postprandial glisemik pikler azalmaktadır (138). Ancak, diğer öğünden önce açlık oranları tam olarak başırlamayabilir ve 24 saatlik glukoz ölçümü standart yaklaşımdan farklı olmayabilir (3 öğün + yatak aperiifi). Güvenirlilik, etkinlik ve uzun dönem sonuçların ileri çalışılmasına halen ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük glisemik indeksli gıdalar ve liften zengin diyetler GDM'nin önlenmesi ve tedavisi için değerlendirilmiştir. Ancak kanıt düzeyi düşüktür.

Hipokalorik Diyet:

Gebe olmayan obez Tip 2 DM'li hastalarda kalorik kısıtlamanın insulin direncini azaltıp, hiperglisemiye düzeltbilmesi nedeni ile GDM'li obez bir bireyde hipokalorik bir diyet kullanılması caziptir. Orta düzeyde kalorik kısıtlama (25-30 % norma diyetin altında) hiperglisemide bir miktar düzeltmeyle sonuçlanır (139-141). Bazı gruplar (hepsi değil)(140,141) fetal ağırlıkta azalmayı raporlamıştır ancak, daha büyük kontrol grupları bu yaklaşımın erken ve uzun dönem güvenirlilik ve etkinliğini değerlendirmek için gerekmektedir. Knopp ve yardımcıları (139) ayrıca GDM'li obez kadınlarda daha ağır kalorik diyet kısıtlamasına (%50) metabolik cevapları test etmiştir. 24 saatlik ortalama glukozu, açlık insulini ve trigliserid düzeyleri oldukça düşmüş ancak plazma betahidroksibutirat konsantrasyonları 2 kattan daha fazla artmış ve ketonüri belirgin bir biçimde artmıştır. Bu tedavilerin etkileri ve uzun dönem sonuçları ile ilgili daha fazla veri olana kadar kalorik kısıtlama deneysel olarak değerlendirilmelidir. Plazma betahidroksibutirat ve idrar keton ölçümleri bu tedavinin fetal güvenirliliğini belirlemek için kritik önemde olabilir.

Egzersiz:

Her ne kadar egzersizle bağlantılı olarak artmış uterin kontraktilite, intrauterin büyüme geriliği, prematurite, fetal bradikardi ve ketonuri ile ilgili şüpheler olsa da fiziksel olarak aktif, iyi kondisyonlu kadınlar belirgin yan etkiler olmadan gebelik boyunca egzersizle meşgul olabilir. Dahası, gebelik dışında kardiyovasküler fitness eğitimlerinin insulin sensitivitesini ve glukoz transporter proteinler yoluyla glukoz atılmasını arttırdığı bilinmektedir ve bu da GDM’de egzersizi muhtemel çekici bir tedavi modalitesi olarak göstermektedir (142). Kol ergometresi (143) ya da hareketsiz bisiklet (144) kullanılarak yapılan çalışmalr orta düzeyde egzersizin GDM’li kadınlarda açlık ve postprandial kan şekerini azaltmada güvenilir ve etkin olduğunu bulmuştur. Diğerleri orta düzeyde egzersizle daha iyi glisemik kontrolü gösterememiştir (145). Son zamanlarda GDM’li obez kadınlarda kilo alımını diyet ve egzersiz kombinasyonu ile sınırlandıran bir prospektif (randomize değil) çalışmada cesaret verici sonuçlar (daha az makrozomik bebek) raporlanmıştır (146).

Yoğunlaştırılmış Metabolik Yönetim

Maternal glisemi için hedefler başarılmadığında ya da önceden belirtilen yaşam stili değişiklikleri sürdürülemediğinde ya da aşırı fetal büyüme bulguları olduğunda genel olarak bilinir ki daha yoğun metabolik tedaviye ihtiyaç vardır. Operasyonel olarak hedeflenen yemek öncesi ya da postprandial değerlerden % 20-25 daha yüksek glukoz ölçümleri olduğunda tedavi rejiminde değişiklik önerilmektedir (bireysel ya da kombine). Tarihsel olarak insulin tedavisi bu durumlarda kullanılır, çünkü oral antidiyabetikler önerilmez(147). Ancak, randomize klinik çalışmaların temelinde oral medikasyon kullanımı- gliburid- şuan insuline alternatif olarak yaygın bir biçimde önerilmektedir(108,148) ve yakın zamanda metforminle GDM tedavisi adında bir klinik çalışmanın sonuçları yayınlandı (149).

İnsülin

GDM'de insulin tedavisinin kesin yerini tanımlamak halen genel olarak önceden DM’si olan kadınlarla aynı oranda perinatal riskleri olduğundan AKŞ $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olan aşikar hiperglisemili kadınların insuline hemen başlaması gerekmektedir. Daha önce belirtilen açlık/yemek öncesi ve 1 ya da 2. saat postprandial değerlerde sağlamak için 0,5-1,4 unite /kg/gün insulin gerekmektedir. Her ne kadar multipl günlük enjeksiyonlar yönetimde daha fazla fleksibilite sağlasa da uzun yıllar karışık /ayrık insulin rejimeni (hızlı etkili(regüler ya da analog/orta etkili-NPH) tipik olarak kullanmıştır (150). Not edildiği gibi gebelik boyunca gebelik dışında olduğu gibi hızlı etkili insulin analogları önceden varolan DM’nin yönetiminde ve şuan GDM’de yaygın olarak

kullanılmaktadır. GDM tedavisinde şuan için uzun etkili analogları kullanılmamakta ve önerilmemektedir.

Oral Antihiperglisemik Ajanlar

Gliburid: Gliburidin doğum zamanında transplasental geçişinin çok az olmasına dayanarak (151) Langer ve öğrencileri yoğun insulin tedavisi gerektiren GDM'li hastalarda gliburid ile insulini karşılaştıran bir çalışmayı yönetmişlerdir (152). Primer sonuç insulin ve gliburid tedavi gruplarında kıyaslanabilir düzeyde glisemik kontrol idi. Gliburid tedavisine yönlendirilenlerin sadece % 4'ü insulin tedavisine ihtiyaç duymuştur. Araştırmacılar GDM'li kadınlarda gliburidin klinik olarak etkin bir insulin olduğu sonucuna varmıştır(152). Sonuçlar yoğun olarak eleştirilmişti ve birçok başka rapor takip etmiştir(148). Ardıl çalışmalar randomize değildi, başlangıçtaki örneklem sayısına ulaşamadı ve yan etkilerle ilgili kayda değer bir kanıt sağlayamadı. Sonuç olarak GDM'de gliburid tedavisi artmaktadır çünkü daha ucuz, daha az işgücü yoğunluğu seçeneği sunmaktadır.

Metformin: Her ne kadar metformin plazentayı serbestçe geçse de gebelik çağındaki kadınlarda metformin kullanımı müteakiben son yıllarda artmıştır. Çoğunlukla PKOS'lularda fertilitiyi arttırmak için kullanılmaktadır. Ancak metforminin gebelik kaybını azalttığına dair kayda değer bir kanıt yoktur ve gebelik tanısı konulur konulmaz metformin kesilmektedir(153). Ayrıca Tip 2 DM'li veya GDM'li bazı hastalarda metformin kullanımı ile ilgili yenilenmiş bir ilgi mevcuttur. GDM'de metformin ya da insulin kullanımı ile ilgili Avusturalya ve Yeni Zelanda da yapılmış (MIG çalışması) bir randomize çalışmanın sonuçları yeni yayınlanmıştır (149). Perinatal sonuçlara metforminin herhangi bir yan etkisi olduğuna dair kanıt bulunamamıştır. Ancak metformin kolundakilerin yarıya yakını glisemik tedavi hedeflerini sağlamak için ek olarak insulin tedavisine ihtiyaç duymuştur. Dahası metformin plasentayı serbestçe geçtiğinden çocuk üzerinde etkinlik ve uzun dönem sonuçlarla ilgili uzun dönem takip gerekmektedir. Bu yüzden halen gebelikte metformin kullanımını deneysel olarak kabul etmekteyiz.

Diğer Antihiperglisemik Ajanlar: Tizolidinedion, alfa glukozidaz ya da DP4 (dipeptidil proteaz 4) inhibitör tedavisinin gebelikte kullanımı henüz araştırılmamıştır.

Yoğun Tedaviyi Başlatmak İçin Diğer Kriterler

Birçok kriter ve algoritma (maternal hiperglisemi düzeyinden bağımsız ya da birlikte) fetal hiperinsulinemi ya da artmış boyut veyahut da ikisi için en yüksek riski belirlemek ve insulin tedavisine kriter oluşturmak için kullanılmıştır. Weiss ve arkadaşları (112) insulin tedavi gereksinimini saptamak için amniyotik sıvı insulin düzeylerini (fetal hiperinsulinemiye yansır) kullanmıştır ve kontrollü olmayan çalışmalarda iyi fetal sonuçları raporlamıştır. Omuz yumuşak

dokusu (92) veya abdominal çevre ölçümü (94) için fetal ultrason makrozomi riskini derecelendirmek için kullanılmıştır. Abdominal çevresi 75. persentil ya da daha yüksek olanlar riskli olarak kabul edilmiş, insulin tedavisi bu riski elimine etmiştir. Bu yöntemlerin kullanılması ile ilgili uzun dönem sonuçları daha fazla değerlendirilmelidir çünkü çocuğun obezite ve glukoz intoleransı ile ilgili riski doğumda makrozomi olmasına bağlı değildir(102,103). Görece düşük glikolize hemoglobin düzeylerine bakarak sadece diyet ile tedavi edilebilir hastaları saptama ve fetal komplikasyon riskinin olmaması daha fazla araştırma gerektirmektedir (154).

Doğum ve Loğusalık

Doğum ve doğum sonrası gestasyonel diyabet tedavisi hedefleri önceden diyabeti olan kadınlarınki ile aynıdır. İntrapartum normoglisemiyi sağlamak için insulin tedavisine GDM'lilerde nadiren gerekir. Antepartum insulin tedavisine gerek duyan diğer az miktarda hastada doğum sonrası tedavi sonlandırılabilir. Ancak açlık plazma glukozu ölçümleri ya da random plazma glukozu ölçümleri tedavi ihtiyacı olan gizli diyabetli hastaları tespit etmek için taburculuktan önce alınmalıdır (108).

Postpartum Takip

GDM tanısı konulduğunda gelişecek Tip 1 ya da Tip 2 DM arasında ayırım yapılamaz ve glukoz intoleransının postpartum devam edip edemeyeceği bilinemez. Bu yüzden tekrar klasifikasyon ve postpartum uzun bir takip önemlidir. O'Sullivan'ın erken raporları (39) ve ardıl çalışmalar (155) GDM'nin daha sonra DM gelişmesi riski yüksek olan kadınları belirlediğini öne sürmüştür. Postpartum çalışmalar önceden GDM'si olan kadınlarda insulin direncinin ve bozulmuş insulin sekresyonunun devam ettiğini belirtmiştir (156). Bazı bu subjelerde glukoz tolerans anomalileri indeks gebelikte sezilebilir ancak retrospektif olarak belirlenemez (157). İndeks gebelik boyunca tespit edilebilen mevcut özellikler gebelikten sonra ya da erken postpartum dönemde DM gelişme riski yüksek olanları tarayabilir (155). Bunlar tanı esnasındaki glukoz intoleransı şiddetini tanı esnasında erken gestasyonel yaşı, obeziteyi, görece insulinopeniyi, maternal diyabetli aile öyküsünü ve ırk/etnik orijini kapsar. Obezite, çok kilo alma ve bozulmuş insulin sekresyonu GDM tanısını takiben 5 yılda DM gelişmesinin bağımsız prediktörleridir. GDM'li kadınlarda postpartum anormal glukoz toleransındaki yüksek insidans, takibin erken ve devamını zorlaştırır. Finlandiya'daki ve Birleşik Devletler'deki (158,159) çok iyi müdahale çalışmaları yaşam stili müdahaleleri veya ilaçla (metformin ya da tioglitazon) DM gelişimini önceden GDM'si olan gebeleri de kapsayan yüksek riskli subjelerde önleme ya da geciktirmede başarılı olmuştur. GDM öyküsü olan kadınlarda hipertansiyon, artmış trigliseridler ve düşük HDL gibi metabolik sendrom öncelikleri çoğunlukla bulunmaktadır (155). Bu risklerin ışığında ve potansiyel faydaları gözönüne

alındığında hastalara optimal vücut ağırlığını sağlama ve düzenli egzersiz tavsiye edilmelidir.

2.BETATROFİN

Diyabette, glisemik kontrolü sağlayacak kadar yeterli fonksiyonel beta hücre miktarını yeniden oluşturma kapasitesindeki rejeneratif tedavinin,yıkıcı geç dönem komplikasyonlarını etkin bir şekilde engellemeyi sağlayabileceği umudu beta hücrelerinin özgül bir biçimde glukoz duyarlılığı ve glukozu düzenlemesine bağlıdır. Bu, insülin yerleştirme tedavisi ya da diğer tedavilerin geniş popülasyonlarca taklit edemeyeceği bir beceridir. Son günlerde Harward Üniversitesi'nden Douglas A.Melton'un grubu, dolaşımda karaciğer tarafından insülin dirençli durumlarda sekrete edilen dramatik olarak özellikle farelerde zamanla artmış fonksiyonel beta hücre kütlelerine yol açan beta hücre replikasyonunu sağlayan bir protein tanımlamışlardır. Bu faktörü "betatrofin" olarak adlandırmışlardır ve molekülün diyabette rejeneratif tedavinin potansiyel bir aday olduğunu destekleyen heyecan verici özelliklerinden bahsetmişlerdir (9). Fare betatrofinini kodlayan genin resmi ismi GM6484'tür, fakat bazı zamanlarda değişik isimlerle adlandırılmıştır; EG24219 (160,161), RIFL, ANGPTL8 ve betatrofin olarak açıklanmıştır.

Diyabetin en yaygın formu olan Tip 2 DM, periferik insülin direnci ile karakterizedir ve endokrin pankreasın fonksiyonel beta hücre kütlelerini yeterli glisemik kontrol için arttıramamasından oluşur. İnsülin direnci ve Tip 2 DM'li sıçan modellerinde, beta hücrelerinin artmış ihtiyaca karşı sayılarını arttırarak kompanse ettiğini ve dolaşan bir faktörün insülin dirençli durumlarda beta hücre replikasyonunu arttırdığına ve normoglisemik durumu sağladığına dair kanıtlar 10 yıl önce Ronald Kahn'ın grubu tarafından oluşturulmuştur (162). Kanıt, insülin direnci olan (IRSI/INRS çift heterozigot fareler) ya da leptin sinyali eksik obez (ob/ob fare) farelerin böbrek kapsülüne adacıkların transplantasyonu ile adacık proliferasyonunun belirgin olarak arttığı, 8 haftada vahşi tip farelere transplante edilen grefte göre artmış adacık kütlelerine yol açtığı gözlemlere dayanmaktadır. Bu gözlemde aynı gruptaki çalışmalarla kombine bir biçimde karaciğer spesifik INSR'nin beta hücre kütlelerinde büyük bir artışa yol açtığı (163) ancak kas spesifik INSR'nin normal glukoz metabolizmasına sahip olduğu (164) görülmüş ve yazarlara karaciğerin dolaşan faktöre muhtemel kaynak olduğunu düşündürmüştür (162).

Son zamanlarda bazı yazılar karaciğerle endokrin pankreasın kompleks interorgan sinyal mekanizmaları ile sıkıca bağlantılı olduğu fikrini daha ileriye götürmüşlerdir. Junta Imai ve ark. tarafından yapılan hoş bir çalışmada ERK sinyalizasyonunun karaciğerden SSS'ye sinyal ilettiğini ve pankreasa eferent vagus siniri yoluyla geçip beta hücre proliferasyonuna yol açtığını göstermişlerdir(165). Karaciğer spesifik bir INSR artışının (LIRKO fareleri) artmış beta hücre kütlelerine yol açtığı Rahit.N.Kulkarni'nin grubu tarafından çalışılmış; farklı genotipteki fareler

arasında dolaşan faktörlerin etkilerinin çalışılmasına olanak sağlamak için fare dolaşımının cerrahi olarak katlandığı bir parabiyotik model kullanılmıştır. LIRKO farelerine bağlı vahşi tip farelerle beta hücrelerinin proliferasyon hızını 3 kat arttırarak dolaşan bir faktörün bu etkiyi promote ettiğini destekleyen verileri belirtmişlerdir (166). Dahası, LIRKO farelerinin böbrek kapsülüne transplante edilen vahşi tip adacıkların ayrıca proliferasyonu arttırarak, proliferasyon üzerine olan etkinin bu modelde pankreasın vagus inervasyonundan ayrıldığını belirtilmiştir(166), önemli bir biçimde ayrıca LIRKO farelerinin serumlarının vahşi tip farelerde interperitoneal serum yoluyla spesifik bir beta hücre replikasyonu indükleyebileceğini ve LIRKO serumunun invitro ortamda fare ve insan beta hücre replikasyonunu arttırabileceği gösterilmiştir. Son olarak LIRKO fareleri karaciğer eksplantları ile birleştirilmiş kültür ortamının in-vitro ortamda insan ve fare beta hücre replikasyonunu arttırabileceğini ve hepatositlerin, primer LIRKO hepatositleri ile birleştirilmiş ortama dayanan sinyallerde orijin olduğunu desteklemiştir.

İlginç olarak son günlerde karaciğer spesifik glukagon reseptör knockoutlarının(çıkartılmış reseptörler) artmış alfa proliferasyonu ve hiperplazisine daha önce global glukagon reseptör knockoutlarına benzer bir biçimde yol açtığı raporlanmıştır(167). Glukagon reseptörü eksik farelerin ya da karaciğer spesifik knockoutlara sahip farelerin böbrek kapsülüne transplante edilen bu vahşi tip adacıkların alfa hücre proliferasyonunu arttırdığı görülmüştür(167,168). Bu veriler glukagon dirençli durumlarda alfa hücre popülasyonunu pankreasa vagus sinir sinyalinden bağımsız olarak indükleyen dolaşımda bir faktörün varlığını desteklemektedir.

Birlikte bu bulgular karaciğer ve endokrin pankreasın birlikte hareket ettiğini ve karaciğer kaynaklı dolaşımdaki faktörlerin farelerde pankreatik endokrin kütleyi etkilediğini gösteren güçlü kanıtlar sağlamaktadır. Ancak, bu çalışmaların hiçbirisi pankreatik endokrin bez üzerine etkisi bulunan belirgin bir molekülün varlığını tanımlamamıştır.

Hepatosit büyüme faktörün sekrete edilen bir karaciğer faktörü olduğuna ve insulin dirençli durumlarda HBF düzeylerinin arttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur. İlginç bir biçimde, rekombinant HBF farelerde beta hücre proliferasyonu ve kütle artışı yapabilir. HBF sinyalizasyonunda küçük molekül farmakolojik blokaj beta hücre üzerindeki etkileri engeller(169). Ancak, bu bulgular ilginç olsa dahi, HBF için olan reseptör, ilaç olarak kullanılmasında problem teşkil edecek bir protoonkogen , **c-met**'dir.

Son günlerde Harward Üniversitesi'ndeki Douglas A.Melton grubu, farelerde insulin dirençli durumlarda beta hücre replikasyonunu harekete geçiren eksik faktör olabilecek yeni bir gen olan betatrofini tanımlamıştır(9). Onlar, farelere verildiğinde ağır insulin direncine yol açan Novo Nordisk A/S(170), De Lange Schaffer tarafından bulunan S961 adlı bir peptid insulin reseptör

antagonistini oluşturan çok iyi bir insulin direnci farmakolojik modeli geliştirdiler. Onlar, miniosmotik pompalarla devamlı olarak dozu ayarlanan S961'in düşük dozlarda kan glukoz düzeylerini etkilemeden dahi dramatik hızlı ve doz bağımlı artmış beta hücre replikasyonuna yol açtığını farketmişlerdir. En yüksek dozda S961, proliferasyonda 12 katlık bir artışı indüklemiştir ve artmış proliferasyonun izole adalarda kandidatatif RT-PCR'la uygun hücre siklusu markerlarının regülasyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Beta hücre alanı fraksiyonu 1 haftadan sonra artmış proliferasyonun sonucu olarak 3 kat artmıştır ve önemli olarak, diğer pankreatik hücre tiplerini etkilemediği göz önüne getirildiğinde spesifik bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

S961 invitro olarak beta hücre replikasyonunu arttırmamıştır ve bu indirekt olarak beta hücrelerini etkilediği hipotezini oluşturmuştur. Yazarlar bu yüzden gen ekspresyon profilini regülasyonda yer alan birkaç dokuya bağlamıştır ve S961 infüzyonundan sonra betatropinin karaciğer ve beyaz yağ dokuda spesifik olarak upregüle edildiğini belirtmişlerdir. Betatrofin tahmini bir N-terminal sekresyon sinyali içerir ve aslında betatrofin kodlayan ekspresyon plazmidleri ile transfekte edilen hücrelerin proteini kültür ortamına salgıladığı açıklanmıştır. Dahası, fare karaciğerinde ektopik betatrofin ekspresyonunun farkedilebilir düzeyde serum betatrofin düzeyleri sağladığı ve betatrofinin doğal dolaşan bir molekül olduğunu gösteren endojen betatrofin düzeylerinin farkedilebildiği gösterilmiştir. Dahası betatrofinin, leptin sinyal defekti olan farelerde, gebelikte, insulin direnci modellerinde, upregüle edildiği gösterilmiştir. Karşıt olarak beta hücre proliferatif cevaba da yol açan parsiyel beta hücre ablasyonunun betatrofin ekspresyonunda değişmeyen cevaba yol açması, betatrofinin spesifik bir fizyolojik cevabı başlattığı, ancak akut beta hücre hasarını takiben rejenerasyonda rol almadığını destekler. Ancak uzun süreli Tip 1 DM'de betatrofin düzeylerinin ikiye katlanması dikkate değerdir(171).

Betatrofinin invivo etkisini araştırmak için karaciğerde ekspresyon, fare ve insan betatrofini kodlayan ekspresyon plazmidlerinin hidrodinamik kuyruk enjeksiyonu ile başarılmıştır. Bu, 8 günden sonra kontrol enjekte edilen hayvanlarda beta hücre kütlesinde 3 kat, pankreatik insulin içeriğinde 2 kat artışa karşın diğer grupta beta hücre replikasyonunda 17 kat artışa yol açmıştır. Betatrofin enjekte edilen fareler artmış glukoz toleransı göstermiştir. İzole adacıklar betatrofin plazmid enjeksiyonu sonrası normal glukozla stimule edilen insulin sekresyonuna sahiptirler ve bu, beta hücrelerinin normalde fonksiyonel olduğunu desteklemiştir.

Daha fazla veri Melton ve Yi tarafından hasta uygulamasında (WO 2012/ 1790997A1) yayınlanmıştır. Multipl günlük subkutan insulin reseptör antagonisti uygulamasının doz-bağımlı beta hücre replikasyon cevabını bozmaya yeteceği bildirilmiştir. Bu cevabın ayrıca insulin reseptör antagonisti tedavisinin diyetle bağlı obez farelerde artmış beta hücre replikasyonu ve kütlesine yol

açtığı bildirilmiştir. İlginç olarak betatrofin parçalarının farelerde, karaciğere hidrodinamik taşınmasından sonra beta hücre replikasyonunu indükleyebileceği öne sürülmüştür. Ancak, cevap Yi ve ark. tarafından yapılan tam-uzun betatrofinli çalışmadan çok daha düşük seviyede 2 kat olarak görünmüştür. Bildirilen parçalar overlapsızdı ve overlapsız fragmanların kombinasyonunda nativ betatrofinle aynı, beta hücre replikasyonunda yeterli bir sinerjistik etkisi olup olmadığının araştırılması ilginç olacaktır.

E0624219 olarak açıklanan betatrofin sekrete edilen ve transmembran protein kaybının büyük bir fenotipik taramasında 2010'da homolog rekombinasyonla ilk defa çıkarılmıştır(161). Saklanan fenotipik veri (<http://www.kompphenotype.org>) ilave olarak Anjiopietin-like 3 (ANGPTL3) ile benzer geni (RIFL) tanımlamak için kullanılmıştır ve yağ deposu üzerindeki etkisi bildirilmiştir (162).

Aynı zamanda lipasin diye adlandırılan aynı gen beyaz yağ dokusunda nutrisyonel olarak regüle edilmiştir ve lipasinin adenoviral gen transferi, artmış serum trigliseridlerine yol açmıştır (12). Bu serum trigliseridlerinin düştüğü knock outlara zıt bir etkidir (<http://www.kompphenotype.org>) ve serum trigliserid düzeylerini düzenlemek için lipasin etkisinin gerekli ve yeterli olduğunu desteklemektedir. Sonradan ANGPTL8/betatrofinin fare karaciğerine adenoviral gen transferi ANGPTL3 bağımlı bir karakterde artmış serum trigliseridlerine yol açar. Bu, ANGPTL3 eksik ve vahşi tip farelerde paralel çalışmalarla gösterilmiştir. Daha sonra, ANGPTL8/betatrofinin direkt olarak farelerde ANGPTL3 ile etkileştiği ve ANGPTL3'ün invivo ve invitro ayrılmasını kolaylaştırarak serum trigliserid düzeyleri üzeriine etkiyi başlatan aktif bir N-terminal oluşturmaya çalıştığı beirtilmiştir(7).

Peng Yi ve ark. (9) tarafından yapılan çalışma, betatrofinin trigliseridler üzerindeki etkisini, beta hücre kütlesi ve glikoz homeostazı üzerinde betatrofin fonksiyon kaybını ya da ANGPTL3 üzerindeki etkisinin bağımlılığını araştırmamıştır. Dahası, rekombinan betatrofinin ya da betatrofin overeksprese eden fare serumunun invitro ya da invivo beta hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi raporlanmamıştır (örneğin böbrek greft deneyleri). Bu yüzden betatrofinin kesinlikle ümit vaadedici, potansiyel ilaç özellikleri varken biyolojisini aydınlatmak için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Bazı ilginç takip çalışmaları çok yakın zamanda bazı bu noktaları göstererek yayınlanmıştır; Yan Wang ve ark. son günlerde betatrofini (ANGPTL8) eksik olan farelerin normal insulin sensitivitesine sahip farelerde fonksiyonel bir beta hücre kütlesini sağlamak için betatrofine ihtiyaç duyulmadığını destekler bir biçimde normal glukoz metabolizmasına sahip olduğunu kaydetmiştir. İnsulin dirençli durumlarda betatrofinin beta hücre kütle artışı için gerekli gerekmediği

araştırılmayı beklemektedir. Ayrıca Yong Diao ve ark., Peng Yi ve ark. tarafından kullanılan modelle aynı olan S961 indüklü insulin dirençli modelde insan adacıkları ve böbrek transplante farelerde bir çalışma yayınlamışlardır(9,11). Onlar, NOD-Scid immün yetmezlikli bir arkaplana karşı, S961 indüklü insulin direncinin hepatik betatrofin ekspresyonu ve pankreatik beta hücre proliferasyonu artışıyla sonuçlandığı konusunda hemfikir olmuşlardır. Ayrıca, onlar böbrek kapsülü altına transplante edilen fare adacıklarını S961 farelerinin pankreatik içeriğinden bağımsız bir biçimde açıklayarak, dramatik bir biçimde proliferasyon oranını arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak, aynı farede insan adacıkları transplante edildiğinde 4-53 yaş arasındaki donör yaşımdan bağımsız artmış beta hücre proliferasyonu gözlemlenmemiştir. Bu, betatrofinin insan tedavi edici bir protein olduğu fikrine karşı olan önemli bir bulgudur ve ileri çalışmalar gerekmektedir. Not edilmelidir ki, indüklenen beta hücre proliferasyonu mekanizması bilinmeyen olarak kalmaktadır ve dışlanamamıştır. Örneğin her ne kadar insan betatrofininin trigliserid düzeyleri üzerinde farelerde fare betatrofini ile aynı etkileri olsa da- ki evrimsel etki korumasını destekler- insan betatrofini pozitif bir etki uygulayabilir. Çalışma 1 haftayla sınırlandırılmış ve fare adacıkları ile modelde ,insan adacıklarının farklı geçici bir cevap oluşturup oluşturmadığı araştırılmamıştır. Ayrıca, izole edilmiş insan adacıkları genel olarak indüklenen proliferasyona çok dirençlidir. Ying Jiao tarafından yapılan çalışmada pozitif kontrol eksikliği adacık izolasyonu için özel bir protokol ve greftleme kullanılmasının yapay bir betatrofin direnci oluşturduğu dışlanamamıştır. Son günlerde bir başka immün yetmezlik arkaplanda (diyabetik olmayan Rag 2 -/-) böbrek grefti kullanarak insan adacıklarının yüksek yağlı diyetle adaptasyonu ile ilgili boylamsal bir rapor yayınlandı(172). Bu modelde sağlam insan adacıkları yüksek yağlı diyetle 12 haftadan sonra artmış proliferasyon hızı ve beta hücre volümünün ikiye katlanması eğilimi şeklinde cevap vermiştir. Ancak, hem proliferasyonun 12 hafta sonlanım noktası analizi (Brdu pulse ya da Ki67) hem de 7d kümülatif Brdu çalışmaları beta hücre proliferasyon indeksinde istatistiksel olarak belirgin artış göstermede başarısız olmuştur ve genel olarak proliferasyon indeksi greftte gözlemlenen artmış beta hücre kütlelerinin beta hücre yaşamı ve neoneogenezise bağlı olduğunu destekler biçimde fazlasıyla yavaş olarak artmıştır. Buna rağmen bu modelde S961 ve betatrofin etkisinin araştırılması ilginç olabilir.

Sonuçta karaciğer/adacık alfa ve beta hücre etkileşimi dolaşan gıdaların düzeylerini betatrofinin etki biçimine alternatif olarak algılaması ve düzenlenmesi indirekt olabilir ve dolaşımdaki gıda ve minerallerde S961/betatrofin indüklü değişikliklere bağlı olabilir. Her ne kadar S961/betatrofinin etkileri insulin direncinin kan şekerini yükseltmesinden önce dahi görülse de bu son fenomen daha az dirençli dokularda (örn. beta hücreleri) artmış glukoz alımının olmasıyla açıklanabilir. Dor ve ark. son günlerde glikolitik akışta çok az artışta dahi farelerde artmış beta hücre replikasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Burda, parsiyel beta hücre ablasyonu sonrası,

sıçanlarda gözlemlenen artmış beta hücre replikasyonu ve oluşumu , artmış glukokinaz aktivitesi, glikolitik akış ve aktif sekresyona bağlıdır (173). Kulharni laboratuvarı tarafından yapılmış daha erken çalışmalar, beta hücrelerde insulin-reseptör sinyalizasyonunu, kompensatuar beta hücre upregülasyonu için elzem olarak görmüştür. (örn. kütle artışının LIRKO ve BIRKO fareleri arasındaki geçişte tamamen inhibe edildiği LIRKO farelerinde)(22). Bu yüzden beta hücrelerinin sinyalizasyonu lokal insulin tarafından aktive edilir (ya da muhtemelen IGF2), artmış beta hücre glikolitik aksıyla bağlantılıdır ve muhtemelen proliferasyonu indüklemek için ek faktörler vermek için bir izin verici sinyal oluşturabilir. Bu yüzden betatrofin başlangıçlı etkinin indirekt olduğunu düşündürür ve muhtemelen beta hücreleri tarafından algılanan diğer metabolitler ya da artmış lipid/trigliserid dolaşımıyla bağlantılıdır. BIRKO farelerindeki beta hücre kütlesi üzerine S961 tedavisinin etkilerinin bilinmesi gerekmektedir.

Özet olarak, diyabette rejeneratif tedavide betatrofinin potansiyelini daha çok değerlendirmek için önemli miktarda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, fare beta hücre kütlesi üzerine bir şekilde güçlü etkisi olan dolaşımda böyle tek bir faktörün tanımlanması cesaret vericidir. Bu çalışmaların diğer diyabet modellerine ve insan biyolojisine ne kadar iyi uygulanabileceği çok ilginç olacaktır ve ayrıca karaciğerden ya da başka yerden başka faktörler izole edilebilir ve etki-güvenirlilik için önemli kriterler bulunabilir.

3.OMENTİN

Metabolik sendrom santral vücut yağının aşırı miktarda birikimi ile, yani visceral obezite ile bağlantılıdır. AD(adipöz doku), adipositler olduğu kadar, stromal vasküler hücreler, immün hücreler ve sinir dokusu da içermektedir. Bu komponentler uyum içinde çalışarak adipöz dokuyu endokrin bir organ yapar (174). AD, adipokin olarak adlandırılan ve karbonhidrat, lipit metabolizmasında yaygın etkisi olan sitokinler üretir. Diyabet, insülin direnci ve ateroskleroz patogenezinde rol oynar (174). Adipositlerce üretilen ve sekrete edilen leptin ve adiponektin gibi adipositler AD'nin nonadiposit fraksiyonundan kaynaklanan TNF-alfa'nın aksine, direkt adipokin olarak kabul edilir. Dahası, visceral AD, subkutan AD'ye göre daha büyük kardiyometabolik risk taşır çünkü diğer AD depolarına göre visceral AD'de daha yüksek lipolitik aktivite vardır (175). Serbest yağ asitleri ve gliserolün visceral AD'den artmış salınımı sempatik sinir sistemine bağlıdır; beta adrenoseptörler (lipoliz) ve azalmış a-2 adrenoreseptör (antilipoliz)(175). Sonuç olarak karaciğere artmış serbest yağ asidi (SYA) transportu hepatik insülin temizlenmesini azaltır; bu sistemik hiperinsulinemi ve insülin tarafından hepatik glukoz üretiminin supresyon inhibisyonuna yol açar. SYA'ya kronik maruziyet, Tip 2 DM'ye ve onun kardiyometabolik risklerine yol açan beta hücre komplikasyonlarına yol açar (175). Ek olarak subkutan AD yerine visceral AD'nin kaldırılmasının

insülin duyarlılığını düzelttiği görülmüştür (176). İnsulin direnci ve visceral obezite arasındaki kritik bağ inflamasyondur.

İnflamasyon ve insülin dirençli durumların (obezite ve diyabet) ilişkileri iyi tanımlanmıştır. Obezite ve Tip 2 DM artmış kardiyovasküler komplikasyonlarla, örneğin MI ve inme, ile bağlantılıdır (176). Proinflamatuvar sitokin TNF-alfa'nın obez hayvanlardaki adipositlerde arttığı ve solubl TNF-alfa reseptörü tarafından TNF-alfa'nın hafifletilmesi insülin direncini azaltmıştır (177). Dahası, obez bireylerde AD artmış makrofaj infiltrasyonu gösterir; bu makrofajlara zararlı metabolik etkileri olan proinflamatuvar elementler kaynaklık eder (178).

Omentin: Omentin/intelektin ilk kez intestinal panet hücrelerinde tasvir edilmiştir; omentin / intelektin bakteriyel hücre duvarı parçalarındaki galaktofuranoz ile bağlantılıdır ve *Escherichia coli* gibi patojenik bakterilere karşı sert defansif mekanizmalar içinde yer almıştır(179). Ek olarak, omentin 2 olarak tanımlanan omentinle %83 aminoasit benzerliği bulunan bir omentin/intelektin homoloğu bildirilmiştir. Omentin-1, omentinin majör dolaşan formudur ve çoğunlukla araştırmacılar tarafından bu formu çalışılmıştır(34). Omentin kalpte, akciğerlerde, overlerde ve plasentada eksprese edilir(31,33). Son günlerde subkutan yağ dokusu ile karşılaştırıldığında omentin öncelikle visceral AD (baskın olarak AD stromal vasküler hücreleri eksprese edilir) tarafından üretilen ve sekrete edilen yeni bir adipokin olarak bildirilmiştir; invitro deneyler omentinin insan adipositlerine insülin uyarımlı glukoz alımını arttırdığını ve Akt sinyalizasyonunu arttırdığını göstermiştir (33). Akt, multipl seküler fonksiyonlarda (örneğin glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu ve apoptoz) sekonder bir haberci olarak önemli bir rol oynayan bir serin/treonin protein kinazdır. Ayrıca umbilikal kord kanında yüksek omentin düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir. İnsülin büyüme için elzem olan AD ve kas tarafından glukoz alımının artmasında önemlidir; bu yüzden omentin insülin sensitize edici etkilerle fetüste büyümeyi arttırabilir (180). Yukarıda belirtilen ve ilişki atfedilen insülin sinyalizasyonu ve inflamasyona bakarak(181) acaba omentin ve inflamasyon arasında bir ilişki var mıdır?

Omentin Ve İnflamasyon: Omentin ve mesenger RNA ekspresyonu, Chron hastalıklı subjelerde omental AD'de azalmıştır. Omentindeki bu eksiklik bu hastalarda transmural intestinal inflamasyonun patogenezi için önemli olabilir(31). Dahası, Romatoid Artrit'li hastalarda sinovyal sıvıda omentin düzeyleri düşmektedir(182).

Son günlerde, CRP ve TNF-alfa indüklü beta hücresi nükleer faktör kappa zincir genişletici (NF-kB)'nin insan endotelial hücrelerinde aktivasyonunun belirgin olarak omentin tarafından azaltıldığı bildirilmiştir. Ek olarak PKOS'lu fazla kilolu kadınlarda metformin tedavisi sonrası CRP düzeylerindeki değişikliklerin omentin düzeyleri için prediktif olduğu gösterilmiştir (183).

Bu yüzden omentinin, haklı olarak proinflamatuvar durumlarda anti-inflamatuar etkisi olabilir. Ek olarak, omentin temel olarak viseral AD'nin stromal hücrelerinden eksprese edildiği için acaba bu viseral AD'deki proinflamatuvar elementleri özellikle AD makrofajlarını modüle etmek için omentinin potansiyel anti-inflamatuar rolü var mıdır? İleri çalışmalar gerekmektedir.

Obezite, Diyabet, İnsülin direnci ve proinflamatuvar durumlarda Omentin: Obez hastalarda dolaşımdaki irisin ve viseral AD'de omentin gen ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak dolaşımdaki irisin düzeyleri obezite markerleri ile (VKİ, bel çevresi, dolaşımdaki leptin) negatif koreledir, bu yüzden obezite ve muhtemelen leptin, omentin düzeylerini regüle ediyor olabilir(34). Ek olarak obezitenin düşük düzeyde kronik inflamasyonla bağlantılı olması inflamatuvar faktörlerin ayrıca omentin düzeylerini regüle edebileceğini düşündürebilir. Dolaşımdaki omentin düzeyleri ve omental AD omentin mRNA ekspresyonu kontrollere göre bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM'li subjelerde belirgin olarak düşük bulunmuştur(184,185). Fazla kilolu insulin dirençli PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki omentin ve omental AD omentin mRNA ve protein düzeyleri azalmış olarak bildirilmiştir (37). PKOS, kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur, üreme çağındaki kadınların %5-10'unu etkileyen düzensiz mensler ve hiperandrojenizm ile karakterize bir hastalıktır, metabolik sendrom ile ilgili kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (186).

Dolaşımdaki omentin düzeylerinin hipokalorik diyetle bağlı kilo kaybından sonra belirgin olarak arttığı bildirilmiştir. Bu, insulin duyarlılığındaki paralel düzelme ile bağlantılıdır (187). Dahası, insan omental AD eksplantlarında insulin ve glukozun, omentin mRNA ekspresyonunu, protein düzeylerini ve kültür ortamına sekresyonu azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak sağlıklı subjelerde uzamış insulin-glukoz infüzyonu yolu ile hiperinsulinemik indüksiyon, azalmış dolaşan omentin düzeyleri ile sonuçlanmıştır(37). Ancak Wum ve ark (2007)(188) son günlerde glukoz alımından önce ve 2 saat sonra omentin düzeylerinde belirgin değişiklik olmadığını tanımlamıştır(insulin konusunda, insulinin anti-inflamatuar etkiler gösterdiği hakkında iyi bir kanıt vardır (189,181). Bu yüzden omentinin esas anti-inflamatuar etkilerine bakılarak insulin indüklü omentin supresyonu paradoksik olarak görülmektedir. Ancak exvivo (190) ve invivo (191) insulinin proinflamatuvar olabileceğine dair veriler mevcuttur. Omentin ve irisin arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. PKOS'lu aşırı kilolu insulin dirençli subjelerde metformin tedavisinden sonra (6 ay 850 mg 2*1/gün) dolaşan omentin düzeylerinde belirgin bir artış mevcuttu(183).

Diyabet pandemik oranlara ulaşmıştır ve ciddi kardiyometabolik sekelle bağlantılıdır. Daha yaygın form olan Tip 2 DM'nin obezite, insulin direnci ve inflamasyon ile sıkıca bağlantılı olduğu iyi bilinmektedir (192). Tip 2 DM'li subjelerin ayrıca artmış kardiyovasküler morbidite ve

mortalitesi mevcuttur. 22 yıllık tarihsel bir kohort çalışması non-diyabetik kontrollerle karşılaştırıldığında Tip 2 DM'li hastaların daha yüksek kardiyovasküler mortalite (risk oranı, 2.05;%95 güven aralığı,1.34-2.30) ve daha yüksek kardiyovasküler mortalite (risk oranı,2.05 ;% 95 güven aralığı, 1.24-3.37)'ye sahip olduğunu belirtmiştir (193). Ek olarak, Tip 1 DM'nin proinflamatuvar bir durum olduğu tanımlanmıştır (194). Tip 1 DM'li obez subjelerde insulin direnci Tip 1 DM komplikasyonlarını hızlandırabilir (195). Son günlerde Tip 1 DM'li hastalarda azalmış dolaşan omentin ve artmış adiponektin düzeyleri bildirilmiştir. Adiponektin normalde dolaşımda yüksek oranda bulunan obezite ve kardiyovasküler hastalıklarda daha düşük oranlarda bulunan bir adipokindir(196). Dahası, açlık ve postprandiyal dolaşan omentin ve adiponektin düzeylerinde non diyabetik kontrollerle Tip 1 DM'li subjeler arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (197). Yukarıda belirtildiği gibi Chron hastalığı olan hastalar azalmış omentin düzeylerine sahiptir (31). İlginç olarak Chron hastalığı olanlarda adiponektin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (198). Son günlerdeki çalışmalar Tip 1 DM'nin artmış TLR-2 (Toll like receptor) ve TLR-4 ekspresyonu ve sinyalizasyonu yolu ile proinflamatuvar bir durum olduğunu göstermiştir (194). İlginç olarak TLR-4 ekspresyonu Chron hastalığı olanlarda muhtemelen TLR-4 sinyalizasyonu eksikliği nedeni ile artmıştır. Bir TLR-4 antagonisti ile tedavinin, inflamatuvar barsak hastalığı olan 2 bağımsız fare modelinde kolit gelişimini engellediği bildirilmiştir (199). Birlikte ele alındığında açlık ve postprandiyal dolaşan omentin düzeyleri arasındaki değişiklikler, omentin ve adiponektin (insulin sensitize edici adipokinler) arasındaki resiprokal regülasyonun Tip 1 DM ve Chron hastalığı gibi proinflamatuvar durumlarda, omentinin inflamatuvar süreçlerde önemli bir rolü olabileceğini işaret edebilir.

İlginç olarak, Yılmaz ve ark. (200) (2011) NASH'lı hastalarda hastalarda dolaşımdaki omentin düzeylerinin arttığını göstermiştir ve hepatosit şişmesinde bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiştir. Bu, obezitenin NASH ile pozitif ilişkili olduğu ele alındığında paradoksiktir (201). Obezite, yukarıda belirtildiği gibi azalmış omentin düzeyleri ile ilişkilidir (34). Bunun sebep ya da sonuç fenomeni olup olmadığı ileri çalışmalar gerektirir.

Omentin ve Kardiyovasküler Hastalıklar: Fain ve ark. (2008)(202) omentin mRNA'nın subkutan ve internal meme arteri periadventisyel AD depolarına karşın temel olarak insan epikardiyel ve omental AD'sinde eksprese edildiğini belirtmiştir. Epikardiyal AD, mezenterik ve omental AD ile ortak bir embriyolojik orijini paylaşmaktadır. Omentin diğer periadventisyel epikardiyal adipokinler gibi koroner vasküler hastalık patogeneğinde (özellikle koroner ateroskleroz) önemli bir rol oynayabilir çünkü epikardiyal AD ve altta yatan damar duvarı arasında myokardiyum gibi serbest yağ asidi ve adipokinlerin diffüzyonunu engelleyen bir fibröz tabaka yoktur(203). Dahası, Saremi ve ark.(2010)(204) obez subjelerde aerobik egzersizlerin dolaşan omentin düzeylerinde artışla

birlikte kardiyometabolik risk faktörlerinde bir düzelme ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Dahası, omentin potansiyel olarak Akt sinyalizasyon yolu ile sırayla endotelial nitrik oksit sentezini module ederek aterosklerozda önemli bir basamak olan endotelial disfonksiyon üzerine etki edebilir(205,203). Buna bağlı olarak Yamawaki ve ark. (2010) (206) son günlerde omentinin, izole sıçan kan damarları üzerine olan etkilerini çalışmışlardır ve omentinle pre-tedavinin noradrenalin indüklü kontraksiyonu bu damarlarda inhibe ettiğini bulmuştur; bu gözlem obeziteyle bağlantılı olarak AD ile ilgilidir (AD damarlanma regülatörleri yağ kütlesinin ekspansiyonu ve metabolizmasının modülasyonunda önemli bir rol oynar). Dahası noradrenalin ile pre-tedavi edilen kontrakte sıçan aorta ve mezenterik arterlerinde, sırayla omentin direkt olarak endotelium bağımlı vasküler relaksasyonu indüklemiştir (206). Dahası, bir nitrik oksit sentez inhibitörü olan N(G)-nitro-L-arjinin metil ester izole sıçan kan damarlarında omentinin vazodilatasyon etkisini inhibe etmiştir (206) . Ek olarak, endoteliumu sağlam sıçan aortasının omentin ile tedavisi endotelial nitrik oksit sentez fosforilasyonunu belirgin olarak indüklemiştir, ancak Akt'nin fosforilasyonu üzerine hiç etkisi olmamıştır (206). Bu deneyler insan damarlarında hem sağlam hem de hasta subjeler üzerinde yapılmalıdır. Son günlerde, omentinin insan endotelial hücrelerinde CRP ve VEGF tarafından indüklenen anjiogenez ve migrasyonu azattığı bildirilmiştir. VEGF yeni kan damarlarının büyümesini stimüle eden hücrelerce üretilen bir sinyal proteindir (183). Dahası, omentinin insan endotelial hücrelerinde insan serumu CRP ve TNF-alfa tarafından indüklenen NF-B aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir (183). Omentin ayrıca insan endotelial hücrelerinde insan serumu indüklü Akt aktivasyonunu azaltmıştır (183). Bu yüzden omentin inflamasyon, anjiogenez ve ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynayabilir (207). Bu bulguların belirginliğini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4. İRİSİN

İrisin enerji metabolizmasını, beyaz yağ dokusunu kahverengileştirmeyi indükleyen ve böylece kimyasal enerjiyi ısıya dönüştüren yeni keşfedilmiş egzersiz aracıklı bir miyokindir. Bostrom ve ark. (16) egzersizin PPAR-gama ko-aktivatör-1 alfa (PGC-1alfa)'yı stimüle ettiğini açığa çıkarmıştır. PGC-1 alfa kendi alt hedefi olan fibronektin tip 3 alan içeren 5 (FNDC5)'i upregüle eder ve sonrasında N-terminali kopar, 112 aminoasit peptidi olan irisin oluşur. UCP1 ve Cidea'nın mRNA ekspresyonunu arttırarak irisin öncelikle subkutan ve viseral yağ dokusunun kahverengileşmesine yol açar böylece termogenezi indükler. Ancak Wu ve ark(208) subkutan yağlı dokunun sadece bir bölümünün -bej doku- klasik beyaz ya da kahverengi yağ dokusunun özelliklerini göstermediğini bildirmişlerdir.

İrisin, obezite ve obeziteye bağlı hastalıklar (örn.Tip 2 DM) ile savaşacak potansiyel yeni

hedef olarak büyük ilgi görmüştür. Bostrom ve ark. (16) dolaşan irisin düzeylerinde orta düzeyde artışın enerji kullanımını arttırdığını, diyet bağımlı kilo alımına karşı koruduğunu ve insulin direncini azalttığını bildirmişlerdir.

Obezite ve Metabolik Sendromda İrisin

İrisin ilk kez, diyet indüklü kilo alımına karşı beyaz yağ dokusunun(WAT) kahverengileşmesi ile, dolayısı ile artmış enerji harcamasıyla protektif bir faktör olarak belirtilmiştir (16). Birçok ardışık çalışma, dolaşımdaki irisinin insanlarda obezite ile olan ilişkisini araştırmıştır. Birçok çalışma dolaşan irisinin VKİ ile olan ilişkisini araştırmıştır. Huh ve ark.(209) VKİ'si 20.0 dan 47.7 kg/m² ye kadar olan 117 sağlıklı orta yaş kadından oluşan kesitsel bir çalışma yayınlamıştır. Dolaşımdaki irisinin yağsız kütle ve VKİ üzerinde pozitif etki ile bağlantıları mevcuttu. Stengal ve ark.(210) anoreksiya nervoza hastalarını, normal kilodaki kontrol subjelerini, morbid obez hastalarını içeren geniş birvücut ağırlığı spektrumuna sahip bir çalışma yürütmüştür. Onlar, anoreksik hastalara ve normal ağırlıklı kontrol subjelerine göre obez hastaların daha yüksek dolaşan irisine sahip olduğunu bulmuşlar ve irisinin vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif bir korelasyonu olduğunu bulmuşlardır. Aynı şekilde, Pardo ve ark.(211) anoreksiya nervoza hastalarını obez hastaları ve sağlıklı normal kilodaki subjeleri içeren 145 kadında plazma irisin düzeylerinin obez hastalarda anoreksiya nervoza ve normal ağırlıklı subjelere göre belirgin olarak yükseldiğini ve ayrıca irisinin vücut ağırlığı, VKİ ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyonu olduğunu raporlamışlardır. Liu ve ark. (212) non-diyabetik subjelerde dolaşan irisinin VKİ ile korele olduğunu bulmuşlardır. Onların grubu, ayrıca Tip 2 DM ve renal yetmezlikte irisin düzeylerinin VKİ, yağ kütlesi ve yağ kütlesi yüzdesi ile korele olduğunu bildirmişlerdir(213). Ek çalışmalar (Crujeiras ve ark.(214) ve Park ve ark.(215) ayrıca irisinin kilo, VKİ, kalça çevresi ve yağ kütlesi ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir.

Ancak diğer çalışmalardaki sonuçlar aksi yöndedir. Moreno-Navarrete ve ark. (216), VKİ'si 27.61+/-3,8 kg/m² olan 69 non-diyabetik subjeli subgrupta çalışmış ve obezite ile dolaşan irisin düzeylerinin azaldığını belirtmiştir. Gerçekte, onlar dolaşan VKİ, yağ kütlesi yüzdesi, bel-kalça oranı ile negatif yönde bağlantılı olduğunu göstermiştir. Choi ve ark. (217) normal glukoz toleransına sahip 104 subje ve yeni başlangıçlı Tip 2 DM'ye sahip 104 subjeden oluşan bir çalışmada plazma irisinin VKİ ile negatif olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Sanchis-Gomar ve ark. (218) dolaşan irisin düzeyleri ve VKİ arasında negatif ya da pozitif bir ilişki bulamamıştır.

Yukarıdaki tutarsızlıklar, değişik popülasyonların çalışmalarda analiz edilmesine plazma irisin düzeylerini etkileyebilecek şekilde metabolik hastalıkları olan obez hastaların kapsanmasına bağlı olabilir.

Müdahaleye maruz kalan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar VKİ ve dolaşan irisin düzeyleri arasında pozitif korelasyonu destekleyen ileri kanıtlar sunmuştur. Gastrik bantlama ya da gastrik bypass cerrahisi yapılan 14 obez hastanın bazal ve cerrahiden 6 ay sonraki kan örnekleri toplanmıştır (209). Dolaşan irisin düzeyleri kilo kaybı eşliğinde 6 aydan sonra belirgin olarak azalmıştır. De La Iglesia ve ark.(219) metabolik sendrom tanılı, 8 hafta hipokalorik diyet diyet stratejisi ile takip edilen 93 kafaşlı erişkin ile bir çalışma yürütmüştür. Çalışmanın sonunda plazma irisin düzeylerinin kilo kaybı eşliğinde belirgin olarak azaldığını bulmuşlardır. Crujeiros ve ark. (214), 8 haftalık hipokalorik diyet içeren kilo verme programına alınan ve 6 hafta takip edilen 94 obez hastalı (VKİ 35.66+/-4,5 kg/m²) bir çalışmayı bildirmiştir. İrisin düzeyleri 8 haftalık kalori kısıtlamasından sonraki vücut ağırlığı azalmasına paralel olarak azalmış, kaybedilen kilolarını tekrar alan hastalarda 24 haftada bazal düzeylerine dönmüştür.

Ek olarak, daha düşük yağ kütlesi daha düşük irisin düzeylerine katkıda bulunabilir. Roca-Rivada ve ark. (220), sekrete edilen irisin düzeylerinin yağ dokunun özellikle obezitede özellikle önemli bir irisin kaynağı olduğunu düşündüren bir şekilde zayıf kontrollere göre diyet indüklü obez sıçanların beyaz yağ dokusunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bakış ile uyumlu olarak bazı çalışmalar ayrıca dolaşan irisinin insanlarda yağ doku kütlesi ile pozitif olarak korele olduğunu bulmuşlardır (210,211,214,215,216,221,222).

Özet olarak bazı çelişkilere rağmen genel olarak dolaşan irisinin obezite ile pozitif bir korelasyonu olduğuna inanılmıştır, bu irisinin anti-obezite etkisine aşık bir çelişkidir. Tartışmalı verileri uzlaştırmak için muhtemel bir açıklama; irisinin BAD (beyaz adipöz doku)'ın kahverengileşmesine (obezite aracılıklı) karşın fizyolojik bir koruma faktörü olarak davrandığı ve böylece artan vücut kütlesinin kompanzasyonunda arttığıdır. Morbid obezitenin patolojik durumlarında fizyolojik irisin enerji deposu ve tüketimin dengesini sağlayamaz ve iskelet kasından ek irisin sekrete edilir. Hatta dramatik olarak artan yağ deposuna kompanze etmek için yağ dokusu dahi irisin üretebilir. Metabolik sendrom birçok metabolik hastalıkla ilişkili olabilir ve obeziteden, özellikle santral obeziteden kaynaklanabilir.

Hee ve ark. (222) bazal irisin düzeylerinin MetS(metabolik sendrom)'li hastalarda MetS'siz olanlardan belirgin olarak yüksek olduğunu ancak Yan ve ark. (223) MetS'li hastalarda dolaşan irisinin kontrollere göre belirgin olarak azaldığını belirtmiştir. Bu farklılık, bu çalışmalarda farklı popülasyonların kullanılmasına bağlı olabilir. Hee'nin çalışması MetS'li yüksek VKİ'li subjeleri en önemli faktör yaparak kapsamıştır. Yan'ın çalışması santral obeziteli subjeleri IR(insulin direnci) ve glukoz homeostazisini major faktörler yaparak kapsamıştır.

Diabetes Mellitusta İrisin ve Glukoz Homeostazisi

Dolaşan irisin düzeylerinde orta düzeyde bir artış enerji harcamasını arttırır, sadece yüksek yağlı diyetle bağlı kilo alımını azaltarak değil, diyet aracılı insulin direncini azaltarak da olur (16). İrisin PGC-1 alfa aktivasyonuna cevaben sekrete edilen yeni bir myokindir. Çalışmalar PGC-1 alfa'nın mitokondriyal homeostazisi için önemli olduğunu mitokondriyal biyogenezi ve oksidatif metabolizmayı düzenlediğini ve mitokondriyal fonksiyonun ayrıca insulin direncinde rol oynadığını öne sürmektedir. Dahası, Tip 2 DM'li hastalarda, PGC-1 alfa ekspresyonu ve aktivitesi daha düşüktür (224-226). Choi ve ark. (217) yeni tanı Tip 2 DM'li hastalarla normal glukoz toleransına sahip kontrollerin serum irisin düzeylerini karşılaştırmış ve serum irisin düzeylerinin yeni tanı Tip 2 DM'li grupta belirgin olarak azaldığını bulmuşlardır. Dahası, artmış irisin düzeyleri düşük yeni tanı Tip 2 DM olasılığı ile ilişkilidir. Yiang ve ark.(227) yeni tanı Tip 2 DM'li subjelerde serum irisin düzeylerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğunu kaydetmişlerdir. Kurdiova ve ark. (17) ayrıca ilaçsız Tip 2 DM'li subjelerde aynı sonuçları kaydetmiştir. Bu fenomen ayrıca birçok çalışmada belirtilen uzun dönem Tip 2 DM'li hastalarda gözlemlenmiştir. Yüksel ve ark. (26), 20 GDM'li kadın ve 20 GDM'siz gebe kadından oluşan bir vaka-kontrol çalışması yapmıştır. Maternal serum irisin düzeyleri GDM'li kadınlarda doğum esnasında kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşüktü, ancak kord kanı irisin düzeyleri belirgin farklı değildi. Kuzmiki ve ark. (28) ayrıca serum irisin konsantrasyonlarının normal glukoz toleransına sahip hastalara nazaran GDM' lilerde belirgin olarak daha az olduğunu bulmuştur; fakat doğumdan 3 ay sonra bu belirgin fark kaybolmuştur. Ancak diğer iki çalışma ihtilaflı sonuçlar kaydetmiştir. Elbert ve ark. (27) GDM'li hastalarda dolaşan irisin düzeylerinin sağlıklı, gebe, gestasyonel yaş eşleştirilmiş kontrollere göre doğumdan sonra belirgin olarak daha yüksek olduğunu fakat gebelik boyunca değişmediğini bulmuştur. Piva ve ark. (29) elektif C/S yapılan gebelerde çalışmıştır, obez ve GDM'li subjelerde açlık serum irisinin kontrollere göre, VKİ, lipid ve kan şekerine göre düzeltildikten sonra belirgin olarak daha yüksek olduğunu kaydetmiştir.

Yukarıdaki bulgulara ek olarak irisin ve glukoz homeostazisi arasındaki ilişki ayrıca bildirilmiştir. Bu sonuçlar ayrıca ihtilaflıydı. Choi ve ark. (217) serum irisinin 2. saat plazma glukozu ve Hemoglobin A1C (HgbA1C) ile negatif olarak korele olduğunu bulmuştur. Dahası multipl regresyon analizleri 2.saat plazma glukozunun serum irisin düzeylerini etkileyen bağımsız bir değişken olduğunu göstermiştir. Yan ve ark. (223), Çin'li obez erişkinlerde serum irisinin açlık insulini ve HgbA1C ile negatif olarak bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Diğer taraftan Liu ve ark. (212) dolaşan irisinin belirgin olarak açlık kan glukozu ile pozitif olarak korele olduğunu bulmuşlardır. Hee Park ve ark. (212) ayrıca dolaşan irisinin açlık glukozu ve HOMA-IR(homeostasis model assesment of insulin resistance) ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Sesti

ve ark. (228) irisin düzeylerinin açlık ve 2.saat yükleme insulün düzeyleri ile pozitif korele olduğunu, insulince stimüle edilen glukoz atımı ve insulün klerensi ile negatif korele olduğunu bulmuşlardır. Ancak, Stengal ve ark. (210) serum irisin ve kan glukoz düzeyleri arasında bir bağlantı bulamamış ancak serum irisinin insulün düzeyleri ile pozitif korele olduğunu bulmuştur. Crujeiras ve ark. (229), 8 haftalık hipokalorik diyet müdahalesi ile takip edilen 136 obez hasta ile ilgili bir çalışma bildirmiştir. İzleme periyodu boyunca kaybettiği kiloyu yeniden alan % 50 hasta, insulün dirençli olarak (HOMA-IR>2.5) kategorize edilmiş ve kilo kaybını koruyan % 25'lik hastayla karşılaştırmıştır. İzleme periyodu boyunca artmış insulün direnci riski yüksek bazal irisin düzeyleri ile ilişkiydi. Al-Dastiri ve ark. (230), 150 Suudi Arabistan'lı çocuktan oluşan bir kohort çalışması yürütmüştür ve kızlarda erkeklerden daha yüksek dolaşan irisin düzeyleri tespit etmiştir. Açlık glukozu ve dolaşan irisin arasında belirgin bir korelasyon mevcuttu. Ve kızlarda -erkeklerde değil- HOMA-IR irisin ile negatif olarak koreleydi.

Ek olarak, serum irisini gebelikte glukoz homeostazisi ile ilişkiydi. Kuzmicki ve ark. (28) gebe hastalarda irisin konsantrasyonlarının 2.saat glukoz düzeyleri ile negatif korele olduğunu bildirmiştir. Normal glukoz toleransına sahip kadınlarda irisin konsantrasyonları 2.saat insulün düzeyleri ve HOMA-IR ile negatif olarak bağlantılıydı. Bu fenomen ayrıca Yüksel ve ark. ((26) tarafından serum irisin düzeyinin gebelikte HOMA-IR ile negatif olarak korele olduğu şeklinde bildirilmiştir. Ancak Ebert ve ark. (27) gebelikte açlık insulünün serum irisini ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Sonuçta dolaşan irisin düzeyleri yeni tanı ya da uzun dönem Tip 2 DM'nin her ikisinde de irisinin Tip 2 DM için bir prediktör olduğunu düşündüren bir şekilde düşüktür. İrisin düzeylerindeki azalma daha düşük PGC-1 alfa ekspresyonu ve aktivitesine bağlı olabilir. Ancak GDM için sonuçlar tutarlı değildi; bu gerçek, irisinin gebelikte farklı dönemlerde ya da doğumdan sonra ölçülmesinden kaynaklanabilir. İrisin ve glukoz homeostazı arasındaki ilişki birçok çalışmayla doğrulanmıştır ve irisinin gelişecek diyabet için bir prediktör ve protektif faktör olduğunu belirtmektedir. Ancak, halen negatif ya da pozitif olarak korele olduğu ihtilaflıdır. Farklı popülasyonlarla ilgili çalışmalar farklı sonuçları kısmen açıklayabilir. Choi ve ark. (217) ve Yan ve ark. (223) çok az ve hiç insulün direnci olmayan bireylerden oluşan popülasyonlar oluşturmuştur. Ancak Liu ve ark. (212), Hee Park ve ark.(222)'na göre popülasyonlar çok ağır insulün direncine sahip olabilir ve irisin bozulmuş insulün duyarlılığına cevaben artmıştır.

Diğer Metabolik Bozukluklarda İrisin

Obezite ve Tip 2 DM dışında birçok çalışma irisinin diğer metabolik bozukluklardaki rolünü değerlendirmiştir. Daha önceki çalışmalar NASH ve PKOS'un metabolik sendrom ve onun

komponentleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. De La Iglesia ve ark. (219) MetS’li subjelerde kilo kaybı programından sonra irisin azalmasının total kolesterol, total kolesterol/HDL oranı , LDL kolesterol ve apolipoprotein B değişimleri ile vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız biçimde belirgin olarak korele olduğunu bildirmiştir. Panagitou ve ark. (231) yaşa,cinsiyete ve ırka göre düzeltilince yüksek kardiyovasküler riske sahip subjelerde irisinin HDL kolesterol ve büyük HDL partikülleri ile negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Zhang ve ark. (232) NAYKH (Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı)’lı obez erişkinlerde serum irisin düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Serum irisin düzeylerinin intrahepatik trigliserid içeriğindeki artışla kademeli olarak azalmıştır. Yüksek irisin düzeyleri, daha iyi trigliserid düzeyleri ile ilişkilidir. Ek olarak serum irisin düzeyleri karaciğer yağı ile bağımsız olarak ilişkilidir. Polyzos ve ark. (233) ayrıca serum irisin düzeylerinin NAYKH’lı ve NASH’lı hastalarda zayıf kontrollere göre belirgin olarak azaldığını ancak NAYKH’lı ve NASH’lı hastalar arasında değişmediğini bulmuşlardır. Bu değişiklik VKİ ya da bel çevresi, cinsiyet, yaş ve insulin direnci düzeltmelerinden sonra da belirgin olarak kalmaktadır. Ancak, Choi ve ark. (234), 355 kişilik sağlık taramasında NAYKH’lı subjelerde NAYKH’sız subjelere göre belirgin olarak daha yüksek irisin düzeylerinin olduğunu bulmuştur. Bu sonuçlar, irisinin lipit metabolizmasında önemli bir rol oynayabileceğini dolayısı ile NAYKH gelişmesinde rol oynayabileceğini ve arkada yatan mekanizmanın ileri çalışmalar gerektirdiğini desteklemektedir.

Chang ve ark. (235) kontrollere göre PKOS’lu hastalarda serum irisin düzeylerinin belirgin olarak arttığını bildirmiştir. Kayda değer bir biçimde açlık irisin düzeyleri PKOS’un metabolik risk faktörleri olmayan ve sağlıklı kilodaki PKOS’lularda kontrollere göre belirgin yüksek olarak kalmıştır. Bu, irisinin PKOS gelişimi için bağımsız bir faktör olabileceğini ve yeni bir PKOS biyomarkeri olabileceğini göstermektedir.

Liu ve ark.(213) dolaşan irisin düzeylerinin renal yetmezlikli Tip 2 DM’li hastalarda belirgin olarak azaldığını ve en çok evre 5 KBY’de bu düşüşün görüldüğünü bildirmiştir. Wen ve ark. (236) irisin düzeylerinin evre 5 KBY’li hastalarda yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş normal kontrollere göre belirgin olarak azaldığını bulmuşlardır. İrisin düzeylerindeki azalma, BUN ve kreatinin düzeyleri ile ters orantılıydı. Ebert ve ark. (237) evre 1 den 5 e kadar KBY’li hastalar üzerinde bir çalışma yapmıştır ve evre yükseldikçe irisin düzeylerinin belirgin azaldığını , en az düzeylere evre 5 KBY’ de indiğini bulmuşlardır. Bu sonuçlar irisinin renal fonksiyonla bağlantılı olduğunu ve renal ekskresyona uğramayabildiğini desteklemektedir. Bu muhtemel mekanizma myositler üzerine artmış serum kreatininine cevaben negatif feedback uygulayarak irisini düşürebilir.

Ek olarak Anastasilakis ve ark. (238) irisin düzeylerini post menapozal, düşük kemik

kütlesine sahip kadınlarda yaş eşleşmiş kontrollerde çalışmışlardır. Onlar, serum irisin düzeylerinin kadınlar arasında kemik kütlesi düşük olan ya da olmayanlarda belirgin olarak değişmediğini ve 3 aylık denumumab veya teriparatit tedavisinden etkilenmediğini bulmuşlardır. Ancak irisin düzeylerinin önceden osteoporotik kırığı olanlarda olmayanlara göre daha düşük olduğu ve paratroid hormonu ile negatif ilişkili olduğu görülmüştür. Singal ve ark. (239) irisin düzeylerinin kemik dansitesi Z skoru, volümetrik KMD (total ve trabeküler) ile 85 erişkin kadında pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, irisin ve kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi açık bir şekilde göstermemiştir ve ileri çalışmalar gereklidir.

İrisinin bulunması ve metabolik hastalıklardaki rolü, obezite ve onunla ilişkili hastalıklar; Tip 2 DM ve NAYKH için her ne kadar bazı gruplar ihtilaflı sonuçlar bildirse de yeni bir hedef olabilir. Halen cevaplanmayı bekleyen çok soru var. En önemlisi, metabolik hastalıklarda irisinin etki mekanizması tamamen anlaşılmamış olarak durmaktadır.

VIII. MATERYAL VEMETOD

Prospektif olarak planlanan çalışmaya, gestasyonel diyabetes mellitus taraması için 24-28. Gebelik haftaları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-45 yaş arasında çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 70 ardışık gebe alındı. Gestasyonel diyabet dışında bilinen herhangi bir kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. GDM saptanan 36 gebe vaka grubu olarak, GDM saptanmayan 34 gebe ise kontrol grubu olarak alındı. Rutin 50 gr OGTT taramasında 1.saat kan şekeri 140 mg/dL ve üzerinde saptanan vakalara 100 gr tanısal OGTT uygulandı. Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı, ADA kriterlerine göre 100 gr OGTT de en az 2 pozitif değerin saptanması ile konuldu. Kontrol grubu 50 gr OGTT 1. saat kan şekeri 140 mg/dL'nin altında olan gebelerden oluşturuldu. Çalışma için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (18.06.2016-karar no: 07).

Hastaların yaş, gravite, parite, önceki GDM öyküsü, ailede DM varlığı ve tanı anındakiboy, kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basınçları kaydedildi. Tanı anındaki AKŞ, insülin, total-kol, LDL-kol, HDL-kol, trigliserid, TSH, serbest T4 (sT4), HgbA1c, 25-hidroksi vitamin D3 (25-OH-VitD3), ve hemogram, tetkikleri kaydedildi.

Hemogram ölçümleri EDTA (etilen diamin tetra asetat) içeren tüplere alınan kan örneğinde Beckman Coulter LH780 oto analizörü ile çalışıldı. NLR ve PLR oranları nötrofillerin ve trombositlerin sırasıyla lenfositlere oranı şeklinde hesaplandı. Açlık kan şekeri, ve lipid parametlerinin ölçümleri jelli tüplere alınan kan numunelerinin santrifüjü ile elde edilen serumlarda Roche/Hitachi Cobas C 501 oto analizöründe kolorimetrik test yöntemiyle ölçüldü. TSH ve sT4, ölçümleri Roche/Hitachi Cobas C 501 oto analizöründe immuno radiometrik (IRMA) yöntemle çalışıldı.

Serum insülin seviyesi kemiluminesan yöntemi ile Architect C16200 otoanalizörü ile çalışıldı. İnsülin rezistansı HOMA (Homeostasis Model Assesment) formülüne göre hesaplandı.

25-OH-VitD3 ölçümleri kemiluminesan yöntemi ile Architect C16200 otoanalizörü ile çalışıldı HgbA1c ölçümleri ise HPLC metodu ile Adams A1C HA-8160 cihazı ile çalışıldı.

Serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri jelli tüplere alınan kan örneklerinin 5000 devirde 3 dakika santrifüjü ile elde edilen serumlarda Zenyth 200 rt otoanalizöründe ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

Serum irisin ölçümü için Cat.No: CK- E90905 enzim kiti kullanıldı. Bu yöntemde biyotin çift antikor sandviç teknolojisini kullanarak insan irisinini tespit eden ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) yöntemi kullanıldı.(Tetkik aralığı 0,05 µg/ml – 15µg/ml, sensitivite 0,023 µg/ml).

Serum omentin ölçümü için Cat. No: CK- E11629 enzim kiti kullanıldı. Bu yöntemde çift antikor sandviç ELİZA metodu ile omentin seviyeleri tespit edildi.(Tetkik aralığı 2ng/L – 600 ng/L, sensitivite 1,03 ng/L).

Serum betatrofin ölçümü için Cat.No: CK-E91374 enzim kiti kullanıldı. Bu yöntemde çift antikor sandviç ELİZA metodu ile betatrofin seviyeleri tespit edildi. (Tetkik aralığı 10 ng/L – 2000 ng/L, sensitivite: 5,21 ng/L)

İstatistiksel metod: Elde edilen verilerin istatistik değerlendirilmesi “SPSS21 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplarını karşılaştırmada Student t testi yapıldı. Bu değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise Ki-kare testi ve olabilirlik oran testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IX. BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo 3' te verilmiştir.

Tablo 3.Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler

		Kontrol	Vaka	P
Yaş (Yıl)#		28.59±6.27	31.44±5.64	0.049*
Gravite#		3.03±2.74	3.61±2.35	0.344*
Parite#		1.68±2.33	2.03±2.15	0,515*
GDM öyküsü##		3/34	9/36	0.112**
Ailede DM öyküsü##	DM	6/34	18/36	0.006**
Boy (cm)* #		162.14±5.04	160.52±5.08	0.186*
Ağırlık (kg) #		67.08±12.66	76.52±15.54	0.007*
VKİ (kg/m2) #		25.47±4.41	29.69±5.68	0.001*
Sistolik (mmHg) #	KB	113.71±11.09	114.22±9.84	0.837*
Diyastolik (mmHg) #	KB	70.97±6.97	71.47±6.94	0.764*

*Independent T samples testi, ** Ki-kare testi , #Ortalama±SD, ##Oran ve/veya yüzde

Vaka ve kontrol grubunda gravite, parite, GDM öyküsü, boy ve kan basıncı değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yaş, ailede DM öyküsü, ağırlık, VKİ değerleri ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı

Vaka ve kontrol grubuna ait laboratuvar parametreleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Vaka ve kontrol gruplarında laboratuvar parametreleri

	Kontrol (ortalama $\pm$ SD)	Vaka (ortalama $\pm$ SD)	p
AKŞ (mg/dl)	76.70 $\pm$ 7.43	87.02 $\pm$ 16.56	0.001
İnsulin (IU/ml)	6.68 $\pm$ 2.99	10.85 $\pm$ 7.14	0.002
HOMA-IR	1.27 $\pm$ 0.63	2.47 $\pm$ 2.12	0.002
Total-kol(mg/dl)	225.00 $\pm$ 63.19	210.35 $\pm$ 40.13	0.265
LDL-kol (mg/dl)	133.22 $\pm$ 54.64	117.35 $\pm$ 33.39	0.158
HDL-kol (mg/dl)	58.96 $\pm$ 12.02	56.67 $\pm$ 12.35	0.452
Trigliserid (mg/dl)	185.90 $\pm$ 74.32	181.79 $\pm$ 61.21	0.808
TSH (μ IU/ml)	1.71 $\pm$ 1.06	1.37 $\pm$ 0.78	0.145
sT4 (ng/dl)	0.92 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.08	0.188
HgbA1c(%)	4.75 $\pm$ 0.30	5.35 $\pm$ 0.62	<0.001
25-OH-VitD3 (ng/ml)	10.14 $\pm$ 3.50	10.52 $\pm$ 3.40	0.667
WBC(10^3 /ml)	9.99 $\pm$ 2.03	10.40 $\pm$ 2.63	0.477
Hgb (g/dl)	12.71 $\pm$ 1.44	12.56 $\pm$ 1.24	0.634
MPV (fL)	8.96 $\pm$ 1.33	8.54 $\pm$ 0.81	0.117
NLR	3.87 $\pm$ 1.15	4.19 $\pm$ 1.34	0.303
PLR	119.54 $\pm$ 41.94	121.01 $\pm$ 31.75	0.871

Açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR ve HgbA1c ölçümleri vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. Diğer laboratuvar parametrelerinde ise vaka ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmadı.

Vaka ve kontrol gruplarında yapılan serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçüm sonuçları tablo.5’ te görülmektedir.

Tablo 5 Vaka ve kontrol grubunda betatrofin,irisin ve omentin-1 ölçümleri

	Kontrol	Vaka	p
Betatrofin (ng/l)	292.02±137.66	235.44±78.08	0.044
İrisin (µg/ml)	2.16±0.88	1.67±0.40	0.007
Omentin-1 (ng/l)	99.45±46.28	81.04±15.77	0.029

Serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçümleri vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur.

Vaka grubunda demografik veriler ile serum betatrofin, omentin-1 ve irisin ölçümleri arasındaki korelasyon heasplamaları Tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1 Vaka grubunda demografik verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon

n=36		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
Yaş (yıl)	r	-0,27	0,00	0,00
	p	0,88	0,98	0,99
Gravite	r	-0,26	-0,13	-0,10
	p	0,14	0,46	0,56
Parite	r	-0,21	0,04	-0,11
	p	0,24	0,81	0,53
Boy (cm)	r	-0,03	0,09	-0,22
	p	0,85	0,60	0,21
Ağırlık (kg)	r	-0,01	-0,09	-0,09
	p	0,91	0,61	0,61
VKİ (kg/m2)	r	0,00	-0,12	-0,03
	p	0,99	0,50	0,87
Sistolik KB (mmHg)	r	0,16	0,33	-0,08
	p	0,36	0,06	0,65
Diyastolik KB (mmHg)	r	0,01	0,22	-0,11
	p	0,95	0,21	0,55

Vaka grubunda demografik parametrelerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Vaka grubunda serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçümleri ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 6.2’de görülmektedir.

Tablo 6.2 Vaka grubunda laboratuvar verileri serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon

n=36		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
AKŞ (mg/dl)	r	0,21	-0,16	-0,02
	p	0,23	0,36	0,91
İnsulin (IU/ml)	r	-0,05	0,18	0,06
	p	0,77	0,30	0,74
HOMA-IR	r	-0,02	0,15	0,04
	p	0,90	0,41	0,81
Total-koll (mg/dl)	r	0,37	0,13	-0,27
	p	0,03	0,47	0,14
LDL-kol (mg/dl)	r	0,35	0,395	-0,25
	p	0,04	0,02	0,17
HDL-kol (mg/dl)	r	-0,01	0,26	0,11
	p	0,94	0,15	0,54
Trigliserid (mg/dl)	r	0,25	-0,19	-0,24
	p	0,15	0,28	0,19
TSH (µIU/ml)	r	-0,15	0,12	-0,09
	p	0,41	0,50	0,62
sT4 (ng/dl)	r	-0,31	0,10	0,15
	p	0,08	0,57	0,43
HgbA1c(%)	r	-0,30	-0,07	0,23
	p	0,08	0,67	0,19
25 OH-VitD3 (ng/ml)	r	0,34	0,22	-0,15
	p	0,05	0,22	0,42
WBC (10 ³ /ml)	r	-0,01	-0,01	-0,13
	p	0,93	0,95	0,45
Hgb (g/dl)	r	0,16	0,02	0,07
	p	0,36	0,87	0,70
MPV (fl)	r	0,03	0,23	-0,10
	p	0,82	0,18	0,58
NLR	r	-0,13	0,13	-0,01
	p	0,46	0,47	0,94
PLR	r	-0,32	0,03	-0,01
	p	0,06	0,84	0,92

Vaka grubunda; serum betatrofin seviyeleri ile;serum total-kol LDL-kol ve 25-OH vitamin D3 seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca serum irisin seviyeleri ile LDL-kol ve TSH değerleri arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Vaka grubunda serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçümlerinin birbirleri ile olan korelasyon analizi sonuçları tablo 6.3’de görülmektedir.

Tablo 6.3 Vaka grubunda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin ölçümlerinin kendi aralarındaki korelasyonları

n=36		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
Betatrofin (ng/l)	r	1,00	0,30	0,64
	p	-	0,08	0,00
risin µg/ml)	r	0,30	1,00	0,25
	p	0,08	-	0,16
Omentin-1 (ng/l)	r	0,64	0,25	1,00
	p	0,00	0,16	-

Vaka grubunda serum betatrofin düzeyleri ile serum omentin düzeyleri arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı.

Kontrol grubunda demografik veriler ile serum betatrofin, omentin-1 ve irisın ölçümleri arasındaki korelasyon heasplamaları Tablo 7.1’de verilmiştir.

Tablo 7.1 Kontrol grubunda demografik verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisın düzeyleri arasındaki korelasyon

n=34		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
Yaş(yıl)	r	-0,89	-0,13	-0,25
	p	0,62	0,47	0,19
Gravite	r	-0,07	-0,11	-0,20
	p	0,69	0,55	0,30
Parite	r	-0,02	-0,06	-0,19
	p	0,87	0,74	0,33
Boy (cm)	r	0,09	0,06	0,18
	p	0,59	0,71	0,33
Ağırlık (kg)	r	-0,06	-0,08	-0,20
	p	0,71	0,63	0,29
VKİ (kg/m2)	r	-0,09	-0,11	-0,28
	p	0,59	0,54	0,13
Sistolik KB (mmHg)	r	-0,14	-0,17	-0,07
	p	0,40	0,33	0,71
Diyastolik KB(mmHg)	r	0,05	-0,05	0,02
	p	0,78	0,76	0,88

Kontrol grubunda herhangi bir demografik parametre ile serum betatrofin, omentin-1 ve irisın düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Kontrol grubunda serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçümleri ile diğer laboratuvar parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları tablo 7.2’de görülmektedir.

Tablo 7.2 Kontrol grubunda laboratuvar verilerle serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasındaki korelasyon

n=34		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
AKŞ (mg/dl)	r	-0,38	0,00	0,03
	p	0,83	0,98	0,87
İnsulin (IU/ml)	r	-0,19	-0,21	-0,18
	p	0,27	0,25	0,33
HOMA-IR	r	-0,18	-0,18	-0,15
	p	0,30	0,31	0,42
Total-kol (mg/dl)	r	-0,24	-0,34	-0,26
	p	0,19	0,06	0,19
LDL-kol (mg/dl)	r	-0,10	-0,19	-0,08
	p	0,58	0,32	0,69
HDL-kol(mg/dl)	r	0,33	0,32	0,44
	p	0,06	0,08	0,02
Trigliserid(mg/dl)	r	0,02	-0,01	-0,04
	p	0,88	0,94	0,81
TSH(μIU/ml)	r	-0,19	-0,28	-0,30
	p	0,28	0,12	0,13
sT4(ng/dl)	r	0,19	0,17	0,38
	p	0,27	0,37	0,05
HgbA1c(%)	r	0,07	0,06	-0,16
	p	0,69	0,74	0,40
25-OH-VitD3 (ng/ml)	r	0,25	0,26	0,24
	p	0,19	0,18	0,25
WBC (10 ³ /ml)	r	-0,23	-0,19	-0,33
	p	0,18	0,29	0,07
Hgb (g/dl)	r	0,08	0,06	0,05
	p	0,64	0,71	0,79
MPV (fl)	r	-0,23	-0,33	-0,29
	p	0,19	0,06	0,13
NLR	r	-0,17	-0,09	-0,26
	p	0,34	0,60	0,19
PLR	r	0,22	0,30	0,34
	p	0,21	0,09	0,07

Kontrol grubunda; serum omentin düzeyleri ile serum HDL-kol ve sT4 seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Diğer laboratuvar parametreleri ile serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Kontrol grubunda serum betatrofin, irisin ve omentin-1 ölçümlerinin birbirleri ile olan korelasyon analizi sonuçları tablo 7.3’de görülmektedir.

Tablo 7.3 Kontrol grubunda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin ölçümlerinin kendi aralarındaki korelasyonları

n=34		Betatrofin	İrisin	Omentin-1
Betatrofin (ng/l)	r	1,00	0,98	0,96
	p	-	0,00	0,00
İrisin (µg/ml)	r	0,98	1,00	0,96
	p	0,00	-	0,00
Omentin-1 (ng/l)	r	0,96	0,96	1,00
	p	0,00	0,00	-

Kontrol grubunda; serum betatrofin düzeyleri ile serum omentin-1 irisin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca, serum omentin düzeyleri ile serum irisin düzeyleri arasındada anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

X. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu çalışmada gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlarda serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeylerinin normal sağlıklı gebelerle karşılaştırmasını yaptık. Gestasyonel diyabetes mellituslu hastalarda serum serum betatrofin, omentin-1 ve irisin düzeyleri ile ilgili daha önceden yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda vaka grubunda serum betatrofin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan düşük saptanmıştır. (Vaka 235.44 ± 78.08 , Kontrol 292.02 ± 137.66 $p= 0,04$). Çeşitli çalışmada betatrofinin insulin direnci ile ve diyabetle olan ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Tip 1 veya Tip 2 DM'li ve obez hastalarda, artmış (14,18-22), değişmeyen (23) ya da azalmış (24) serum betatrofin düzeyleri bildirilmiştir. Ayrıca betatrofinin, leptin sinyal defekti olan farelerde, gebelikte, insulin direnci modellerinde upregüle olduğu gösterilmiştir. Karşıt olarak beta hücresinde proliferatif cevaba da yol açan parsiyel beta hücre ablasyonunun betatrofin ekspresyonunda değişmeyen cevaba yol açması, betatrofinin spesifik bir fizyolojik cevabı başlattığı, ancak akut beta hücre hasarını takiben rejenerasyonda rol almadığını destekler. Ancak uzun süreli Tip 1 DM'de betatrofin düzeylerinin ikiye katlandığını göstermişlerdir (22). Yakın zamanda Zhang ve ark. (15) betatrofin geni (Gm6484/C19orf80) ekspresyonunun primer olarak sıçan adipositlerde ve 3T3-L1 kaynaklı adipositlerde yeni myokin ve adipokin oluşumunu upregule edileceğini göstermiştir. Ayrıca bu artışın Fndc5 (fibronectin tip 3 domain içeren gen 5) tarafından kodlanan ve beyaz adipoz dokunun kahverengileşmesini sağlayan ve böylece total vücut enerji kullanımını arttıran ve deneysel hayvan modellerinde glukoz toleransını düzelttiği gösterilen irisin tarafından da sağlanabildiğini bildirmişlerdir (16,17). Bu ve benzeri çalışmalardan da anlaşılabileceği gibi betatrofinin beta hücre proliferasyonunda önemli bir rolü olduğu aşikardır. Gestasyonel diyabetes mellitus patogenezinde özellikle yetersiz beta hücre proliferasyonuna karşın azalmış insulin cevabı önemlidir. Bu bulgular ışığında ve çalışmamızın sonuçları ele alındığında vaka grubunda azalmış betatrofin düzeylerinin, betatrofinin eksikliğinin gestasyonel DM patofizyolojide rol aldığını ve betatrofinin protektif bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda vaka grubunda serum irisin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. (Vaka 1.67 ± 0.40 ; Kontrol 2.16 ± 0.88 $p=0,007$).Bu konuda daha önceden yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Kuzmicki ve ark.(28) gebe hastalarda irisin konsantrasyonlarının 2.saat glukoz düzeyleri ile negatif korele olduğunu bildirmiştir. Normal glukoz toleransına sahip kadınlarda irisin konsantrasyonları 2.saat insulin düzeyleri ve HOMA-IR ile negatif olarak bağlantılı bulunmuştur.. Bu durum ayrıca Yüksel ve ark.

(26) tarafından serum irisin düzeyinin gebelikte HOMA-IR ile negatif korele olduğu şeklinde bildirilmiştir. Ancak Ebert ve ark. (27) gebelikte açlık insulinin serum irisini ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Dolaşımdaki irisin düzeyleri yeni tanı ya da uzun dönem Tip 2 DM'nin her ikisinde de irisinin Tip 2 DM için bir prediktör olduğunu düşündüren bir şekilde düşüktür. İrisin düzeylerindeki azalma daha düşük PGC-1 alfa ekspresyonu ve aktivitesine bağlı olabilir. Ancak GDM için sonuçlar tutarlı değildir; bu gerçek, irisinin gebelikte farklı dönemlerde ya da doğumdan sonra ölçülmesinden kaynaklanabilir.

İrisin ve glukoz homeostazı arasındaki ilişki, birçok çalışmayla doğrulanmıştır ve irisinin gelecekteki diyabet için bir prediktör ve protektif faktör olduğunu belirtmektedir. Ancak, halen negatif ya da pozitif olarak korele olduğu ihtilafıdır. Bu çalışmaların farklı popülasyonlarda yapılmış olması çalışmalar arasındaki sonuç farklılıklarının kısmen açıklayabilir. Choi ve ark.(217) ve Yan ve ark.(223) çok az veya hiç insülin direnci olmayan bireylerden oluşan popülasyonlar oluşturmuştur. Ancak Liu ve ark.(212), Hee Park ve ark.(222)'nin çalıştığı popülasyonlar çok daha ağır insülin direncine sahip olabilir ve böylelikle irisin bozulmuş insülin duyarlılığına cevaben artmış olabilir.

Çalışmamızda vaka grubunda serum irisin düzeyleri ile biyokimyasal parametrelerden sadece LDL-kol arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0,353$ $p=0,05$).daha önceki bazı çalışmalarda obezite ve Tip 2 DM dışında irisinin diğer metabolik bozukluklardaki rolü değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, irisinin NASH ve PKOS ve metabolik sendrom bileşenleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. De La Iglesia ve ark.(219) MetS'li kişilerde kilo kaybı ile irisin seviyelerinde azalmanın, total-kol, total-kol/HDL-kol oranı, LDL kolesterol ve apolipoprotein B değişimlerinden ve bağımsız olarak belirgin biçimde korele olduğunu bildirmiştir. Panagiotou ve ark. (231) yaşa, cinsiyete ve ırka göre düzeltilince yüksek kardiyovasküler riske sahip kişilerde irisinin, HDL-kol ve büyük HDL partikülleri ile negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Zhang ve ark. (232) NAYKH (Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı)'lı obez erişkinlerde serum irisin düzeylerinin azaldığını bulmuşlardır. Serum irisin düzeyleri intrahepatik trigliserid içeriğindeki artışla kademeli olarak azalmıştır. Yüksek irisin düzeyleri, daha düşük trigliserid düzeyleri ile ilişkilidir. Sonuçlarımız daha önceki bu çalışmalarla da uyumludur.. Bu çalışmaların çoğu irisinin diyabette protektif ve prediktif olduğu konusunda hemfikirlerdir. Ancak saptanan korelasyonların bazı çalışmalarda negatif bazılarında pozitif bulunması ile bulgular birbiriyle çelişkilidir. Bu da yapılan çalışmaların farklı popülasyonlarda, farklı sayılarda ve farklı demografik özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda vaka grubunda serum omentin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.(Vaka 81.04 ± 15.77 ; Kontrol 99.45 ± 46.28 , $p=0.02$).

Omentin ile ilgili yapılan daha önceki çalışma sonuçları da bizim bulgularımıza benzer niteliktedir. Dolaşımdaki omentin düzeyleri obezite markerleri ile (VKİ, bel çevresi, dolaşımdaki leptin) negatif koreledir, bu yüzden obezite ve muhtemelen leptin, omentin düzeylerini regüle ediyor olabilir (34). Ek olarak obezitenin düşük düzeyde kronik inflamasyonla bağlantılı olması inflamatuvar faktörlerin ayrıca omentin düzeylerini regüle edebileceğini düşündürülebilir. Dolaşımdaki omentin düzeyleri ve omental AD omentin mRNA ekspresyonu, bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 DM' li kişilerde kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur(184,185). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada Barker ve ark. (37) insan plasentasının ayrıca omentin-1 sekrete ettiğini ve plasental omentin salınımının omental adipöz dokudan belirgin olarak daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmada omentin-1 düzeyi 2. trimestere göre 1. trimesterde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum gebeliğin ilerleyen dönemlerinde artmış omentin klerensini ve maternal adipöz dokudan azalmış omentin sekresyonunu desteklemektedir. Ek olarak gestasyonun 28. haftası ve postnatal 7. haftada omentin-1 düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. GDM bağlamında, maternal omentin-1 düzeyinin non-obez GDM'li kadınlarda non-obez normal glukoz toleransına sahip kadınlara oranla belirgin düşük olduğu gösterilmiştir, ancak obez GDM ve obez NGT'li kadınlarda farklı değildir (37). Ayrıca maternal obezite veya GDM kord plazma omentin düzeylerini etkilememektedir (37).

Çalışmamızda hasta popülasyonunda omentin ve betatrofin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.69$ $p=0.000$). Betatrofinin pankreatik beta hücreleri üzerindeki etkisi dolayısı ile insulin direncinde rolü olduğu bilinmektedir. Aynı şekilde bir adipokin olan ve insulin direnci durumlarında serum seviyelerinde değişiklik olan omentinin betatrofin ile korelasyonu beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda saptanan bir başka bulgu da vaka grubunda açlık kan şekeri, insulin ve HOMA-IR'nin kontrol grubundan yüksek olmasıdır. Açlık kan şekeri vaka grubunda 87.02 ± 16.56 mg/dl, kontrol grubunda 76.70 ± 7.43 mg/dl bulundu ($p=0.001$). Vaka grubunda insulin 10.85 ± 7.14 μ IU/l, kontrol grubunda insulin 6.68 ± 2.99 μ IU/l bulundu ($p=0,002$). Bu bulgular gestasyonel diyabetes mellitusu insulin direnci ile ilişkilendiren çalışmaları destekler niteliktedir.

Sonuçta, çalışmamızda serum betatrofin, omentin ve irisin düzeylerinin gestasyonel diyabetes mellituslu hasta popülasyonunda kontrol grubuna kıyasla belirgin düşük olduğunu saptadık. Bu hormonların düşüklüğü bir etki mi yoksa sonuç mu halen çözülmeyi bekleyen bir problemdir. Gestasyonel diyabet ve srum betatrofin, irisin ve omentin düzeyleri arasındaki ilişkinin patofizyolojisinin net olarak aydınlatılabilmesi için bu konuda yapılacak daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

XI.KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36:S67-74. [doi: 10.2337/dc13-S067](#)
2. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014; 9:e92485. [doi: 10.1371/journal.Pone.0092485](#).
3. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med* 2008; 358:1991-2002. [doi: 10.1056/NEJMoa0707943](#)
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-97. [doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.039](#).
5. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009; 373:1789-97. [doi: 10.1016/S0140-6736\(09\)60515-8](#).
6. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 317-327
7. Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, Grishin NV, Hyde R, Boerwinkle E, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:19751-19756. [doi: 10.1073/pnas.1217552109](#) PMID: [23150577](#)
8. Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: E334-E351. [doi: 10.1152/ajpendo.00084.2012](#) PMID: [22569073](#)
9. Yi P1, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic p cell proliferation. *Cell* 2013; 153: 747-758. [doi: 10.1016/i.cell.2013.04.008](#) PMID: [23623304](#)
10. Gusarova V, Alexa CA, Na E, Stevis PE, Xin Y, Bonner-Weir S, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion. *Cell* 2014; 159:691-696. [doi: 10.1016/i.cell.2014.09.027](#) PMID: [25417115](#)
11. Jiao Y, Le Lay J, Yu M, Naji A, Kaestner KH. Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not increase human p-cell replication in the transplant setting. *Diabetes* 2014; 63:1283-1288. [doi: 10.2337/db13-1435](#) PMID: [24353178](#)
12. Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 424: 786-792. [doi: 10.1016/i.bbrc.2012.07.038](#) PMID: [22809513](#),
13. Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, Gromada J, Valenzuela DM, Cohen JC, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2013; 110:16109-16114. [doi: 10.1073/pnas.1315292110](#) PMID: [24043787](#).
14. Fu Z, Berhane F, Fite A, Seyoum B, Abou-Samra AB, Zhang R. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Sci Rep* 2014; 23:5013. [doi: 10.1038/srep05013](#)
15. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63:514-25. [doi: 10.2337/db13-1106](#) PMID: [24150604](#)
16. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-8. [doi: 10.1038/nature10777](#) PMID: [22237023](#)
17. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol.* 2014; 592:1091-1107. [doi: 10.1113/jphysiol.2013.264655](#) PMID: [24297848](#)
18. Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:323407. [doi: 10.1155/2014/323407](#) PMID: [24963292](#)
19. Hu H, Sun W, Yu S, Hong X, Qian W, Tang B, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2014; 37: 2718-2722. [doi: 10.2337/dc14-0602](#) PMID: [25024395](#)
20. Chen X, Lu P, He W, Zhang J, Liu L, Yang Y, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:E96-100. [doi: 10.1210/ic.2014-2300](#) PMID: [25303484](#)
21. Ebert T, Kralisch S, Hoffmann A, Bachmann A, Lossner U, Kratzsch J, et al. Circulating Angiopoietin-like Protein 8 Is Independently Associated With Fasting Plasma Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E2510-E2517. [doi: 10.1210/ic.2013-4349](#) PMID: [25325797](#)
22. Espes D1, Lau J, Carlsson PO. Increased levels of irisin in people with long-standing Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2015 Feb 25. [doi: 10.1111/dme.12731](#) [Epub ahead of print]
23. Yamada H, Saito T, Aoki A, Asano T, Yoshida M, Ikoma A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr J.* 2015 Mar 5. [Epub ahead of print]
24. Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia* 2014; 57: 1204-1208. [doi: 10.1007/s00125-014-3208-x](#) PMID: [24623100](#))
25. Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: E2004-E2009. [doi: 10.1210/ic.2014-1568](#) PMID: [25050901](#)
26. Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Imamoglu M, Acikgoz AS, et al. (2014) Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 104: 171-175
27. Ebert T, Stepan H, Schrey S, Kralisch S, Hindricks J, et al. (2014) Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine* 65: 153-158
28. Kuzmicki M, Telejko B, Lipinska D, Pliszka J, Szamatowicz M, et al. (2014) Serum irisin concentration in women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol* 30: 636-639
29. Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, Tripathi G, Voyias PD, et al. (2014) The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 306: E512-E518.)
30. Gkiomisi A, Makedou KG, Anastasilakis AD et al. Serum vaspin levels in women with and without gestational diabetes mellitus during pregnancy and postpartum. *Cytokine* 2013; 61: 127-132
31. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in

- omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1732: 96-102
32. Xiang K, Wang Y, Zheng T et al. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaird glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. *Diabetes* 2004; 53: 228-234
 33. Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1253-1261
 34. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56: 1655-1661
 35. Pan HY, Guo L, Li Q: Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 88: 29-33.
 36. Yan P, Liu D, Long M et al. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 257-263
 37. Tan BK, Adya R, Farhatullah S et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes* 2008; 57: 801-808
 38. Kitzmiller JL, Jovanovic L, Bown F, et al, editors: Managing preexisting diabetes and pregnancy: Technical reviews and consensus recommendations for care, Alexandria, VA, 2008, American Diabetes Association, pp 1-827
 39. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy, *Diabetes* 13:278-285, 1964
 40. World Health Organization: WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report, World Health Organ Tech Rep Ser 646, 1980
 41. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, *N Engl J Med* 358:1991-2002, 2008
 42. Prevalence of diagnosed diabetes per 100 population, females, by age, United States, 1980-2005 [article online]. Available at: <<http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/prev/national/tprevfemage.htm>>. Accessed 19 November 2008
 43. Engela MM, Herman WH, Smith PJ, et al: The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988, *Diabetes Care* 18:1029-1033, 1995.)
 44. Lawrence JM, Contreras R, Wansu C, et al: Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005, *Diabetes Care* 31:899-904, 2008
 45. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, et al: An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000, *Obstet Gynecol* 103:526-533, 2004)
 46. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort, *Diabetes Care* 28:579-584, 2005
 47. Metzger BE, Coustan DR, Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 21(Suppl 2):B161—B167, 1998
 48. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus: Position Statement, *Diabetes Care* 27(Suppl 1):S88-S90, 2004.
 49. Getahun D, Nath C, Ananth CV, et al: Gestational diabetes in the United States: Temporal trends 1989 through 2004, *Am J Obstet Gynecol* 195:525e1- 525e6, 2008
 50. Metzger BE, Cho NH, Brickman WJ: The rising tide of diabetes mellitus: Implications for women of all ages. In Reece EA, Coustan DR, Gabbe SG, editors: *Diabetes in Women*, ed 3, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins, pp 9-26
 51. Freinkel N: The Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny, *Diabetes* 29:1023-1035, 1980
 52. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes, *Am J Physiol* 264:E60-E67, 1993
 53. Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al: Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol* 180:903-916, 1999
 54. Jovanovic L, Knopp RH, Brown Z, et al: Declining insulin requirement in the first trimester of diabetic pregnancy, *Diabetes Care* 24:1130-1136, 2001
 55. Catalano PM, Drago NM, Amini SB: Longitudinal changes in pancreatic B-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance, *Diabetes Care* 21:403-408, 1998
 56. Kalkhoff RK, Kissebah AH, Kim HJ: Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: Relationship to gestational hormone action, *Semin Perinatol* 2:291-307, 1978.
 57. Eriksson L, Frankenne F, Eden S, et al: Growth hormone 24-h serum profiles during pregnancy: Lack of pulsatility for the secretion of the placental variant, *Br J Obstet Gynaecol* 96:949-953, 1989.
 58. Nolten WE, Lindheimer MD, Rueckert PA, et al: Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab* 51:466-472, 1980
 59. Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Challier JC, et al: TNF-alpha is a predictor of insulin-resistance in human pregnancy, *Diabetes* 51:2207-2213, 2002
 60. Retnakaran R, Hanley AJGN, Raif N, et al: Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications, *Diabetologia* 48:993-1001, 2005
 61. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al: Adipokines and insulin resistance, *Mol Med* 14:741-751, 2008
 62. Barbour LA, Mccurdy CE, Teri L, et al: Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes, *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S112- S119, 2007
 63. Page EW: Human fetal nutrition and growth, *Am J Obstet Gynecol* 104:378-387, 1969
 64. Young M: Placental transfer of glucose and amino acids. In Camerini-Davalos RA, Cole HS, editors: *Early Diabetes in Early Life*, New York, 1975, Academic Press, pp 237-242.
 65. Shambaugh GE III, Mrozak SC, Freinkel N: Fetal fuels. I. Utilization of ketones by isolated tissues at various stages of maturation and maternal nutrition during late gestation, *Metabolism* 26:623-636, 1977
 66. Shambaugh GE 111, Angulo MC, Koehler RR: Fetal fuels. VII. Ketone bodies inhibit the synthesis of purines in fetal rat brain, *Am J Physiol* 247:E111— E117, 1984
 67. Berendes HW: Effect of maternal acetonuria on IQ of offspring. In Camerini-Davalos RA, Cole HS, editors: *Early Diabetes*

- in Early Life, New York, 1975, Academic Press, pp 135-140.
68. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al: Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The Diabetes in Early Pregnancy Study, *Metabolism* 47:1140-1144,1998
 69. Paretti E, Mecacci F, Papini M, et al: Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies, *Diabetes Care* 24:1319-1323,2001
 70. Hod M, Yogev Y: Goals of metabolic management of gestational diabetes: Is it all about sugar? *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S180-S187, 2007.
 71. Metzger BE, Ravnkar V, Vilesis R, et al: Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy, *Lancet* 1:588-592, 1982
 72. Shoengold DM, DeFiore RH, Parlett RC: Free amino acids in plasma throughout pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 131:490-499, 1978
 73. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, et al: Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids, *Diabetes Care* 3:402-409, 1980
 74. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N: Accelerated starvation in late pregnancy: A comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol* 162:1015-1020,1990
 75. Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care, Part 2: Management of diabetic/medical complications in pregnancy: Diabetic nephropathy and pregnancy. In Kitzmiller JL, Jovanovic L, Bown F, et al: *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy: Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care*, Alexandria, VA, 2008, American Diabetes Association, pp 374-399
 76. Kalkhoff RK, Kandaraki E, Morrow PG, et al: Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic women, *Metabolism* 37:234-239,1988
 77. Freinkel N, Metzger BE: Pregnancy as a tissue culture experience: The critical implications of maternal metabolism for fetal development. In Elliot K, O'Connor M, editors: *Pregnancy Metabolism, Diabetes and the Fetus*. CIBA Foundation Symposium No. 63, Amsterdam, 1979, Excerpta Medica, pp 3-23
 78. Metzger BE, Buchanan TA, editors: From research to practice: Diabetes and birth defects: Insights from the 1980s, prevention in the 1990s, *Diabetes Spectrum* 3:150-184,1990
 79. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, et al: The NICHD- Diabetes in Early Pregnancy Study: Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception, *N Engl J Med* 319:1617-1623, 1988
 80. Greene MF, Hare JW, Cloheriy JP, et al: First trimester hemoglobin A_{1c} and risk for major malformations and spontaneous abortion in diabetic pregnancy, *Teratology* 39:225-231,1989.)
 81. Lappin TR, Savage GA, Metzger BE, et al, for the HAPO Study Cooperative Research Group: Normative values of hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) in non-diabetic pregnancy (24-32 wks gestation): Data from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study, *Diabetes* 55(Suppl 1):A217, 2006
 82. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS: Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: A meta-analysis, *Q J Med* 94:435-444, 2001
 83. Herman WH, Janz NK, Becker MP, et al: Diabetes and pregnancy: Preconception care, pregnancy outcomes, resource utilization and costs, *J Reprod Med* 44:33-38,1999
 84. Loeken MR: Current perspectives on the causes of neural tube defects resulting from diabetic pregnancy, *Am J Med Genet C Semjn Med Genet* 135Q77-87, 2005
 85. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al: Diabetes and birth defects, *Am J Obstet Gynecol* 199:237e1-237e9, 2009)
 86. Buchanan TA, Denno KM, Sipes GE et al: Diabetic teratogenesis: in vitro evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose per se, *Diabetes* 43:656-660, 1994.
 87. Eriksson UJ, Borg LAH: Diabetes and embryonic malformations: Role of substrate-induced free-oxygen radical production for dysmorphogenesis in cultured rat embryos, *Diabetes* 42:411-419, 1993.
 88. Buchanan T, Schemmer JK, Freinkel N: Embryotoxic effects of brief maternal insulin-hypoglycemia during organogenesis in the rat, *J Clin Invest* 78:643-649, 1986
 89. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, et al: Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in utero development, *Am J Obstet Gynecol* 189:1698-1704, 2003
 90. Elliot JP, Garite TJ, Freeman RK: Ultrasonic prediction of fetal macrosomia in diabetic patients, *Obstet Gynecol* 60:159-164, 1982.)
 91. Catalano PM, Thomas AJ, Huston LP, et al: Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition, *Diabetes Care* 21(Suppl 2):B85-B90, 1998
 92. Landon MB, Sonek J, Foy P, et al: Sonographic measurement of fetal humeral soft tissue thickness in pregnancy complicated by GDM, *Diabetes* 40(Suppl 2):66-70,1991
 93. Abramowicz JS, Sherer DM, Woods JR Jr: Ultrasonographic measurement of cheek-to-cheek diameter in fetal growth disturbances, *Am J Obstet Gynecol* 162:405-408, 1993
 94. Kjos SL, Schaefer-Graf UM: Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycémie targets, *Diabetes Care* 30 (Suppl 2):S200-S205, 2007
 95. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S, et al: Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients, *Diabetes Care* 6:446-451,1983
 96. Metzger BE: Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth: The quintessential expression of "fuel mediated teratogenesis." *Diabetes* 40(Suppl 2):99-105, 1991
 97. Susa JB, Neave C, Sehgal P, et al: Chronic hyper- insulinemia in the fetal rhesus monkey: Effects of physiologic hyperinsulinemia on fetal growth and composition, *Diabetes* 33:656-660,1984
 98. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, et al: C-peptide, insulin-like growth factors I and 11 and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight, *Am J Obstet Gynecol* 169:89-97,1993
 99. Pedersen J: *The Pregnant Diabetic and Her Newborn: Problems and Management*, Baltimore, 1977, Williams & Wilkins
 100. Pettitt DJ, Baird HR, Aleck KA, et al: Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during

- pregnancy, *N Engl J Med* 308:242-245, 1983
101. Silverman BL, Purdy LP, Metzger BE: The intrauterine environment: Implications for the offspring of diabetic mothers, *Diabetes Rev* 4:21-35, 1996
 102. Pettitt DJ, Knowler WC, Bennett PH, et al: Obesity in offspring of diabetic Pima Indian women despite normal birth weight, *Diabetes Care* 10:76-80, 1987
 103. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al: Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers, *Diabetes* 40(Suppl 2):121—125, 1991.
 104. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al: Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia, *Diabetes Care* 30:2287- 2292, 2007
 105. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al: Congenital susceptibility for NIDDM: Role of intrauterine environment, *Diabetes* 37:622-628, 1988
 106. Silverman BL, Cho NH, Metzger BE: Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: Relationship to fetal hyperinsulinism, *Diabetes Care* 18:611-618, 1995
 107. Langer O, Hod M: Management of gestational diabetes mellitus, *Obstet Gynecol Clin* 23:173-159, 1996
 108. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 30 (Suppl 2): S251-S260, 2007.
 109. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, et al: Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 150:455-460, 1984.
 110. Roberts AB, Baker JR, Metcalf P, et al: Fructosamine compared with a glucose load as a screening test for gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 76:773-775, 1990.
 111. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, et al: Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening, *Am J Obstet Gynecol* 181:1154-1157, 1999.
 112. Weiss PAM, Hofmann HM, Winter RR, et al: Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels, *Arch Gynecol* 239:81-91, 1986
 113. Carpenter MW, Canick JA, Star J, et al: Fetal hyperinsulinism at 14-20 weeks and subsequent gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 87:89-93, 1996.
 114. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance, *Diabetes* 28:1039-1057, 1979
 115. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes mellitus, *Am J Obstet Gynecol* 159:768-773, 1982.
 116. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 173:146-156, 1995
 117. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsurayrat M, et al: Comparison of the National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus, *Diabetologia* 39:1070- 1073, 1996.
 118. Freinkel N, Metzger BE: Gestational diabetes: Problems in classification and implications for long-range prognosis. In Vranic M, Hollenberg CH, Steiner G, editors: *Comparison of Type I and Type II Diabetes: Similarities and Dissimilarities in Etiology, Pathogenesis and Complications*, New York, 1985, Plenum, pp 47-64
 119. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, et al: Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 162:1008-1014, 1990
 120. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, et al: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women, *Am J Obstet Gynecol* 165:1667-1672, 1991
 121. Buchanan TA, Catalano PM: The pathogenesis of GDM: Implications for diabetes after pregnancy, *Diabetes Rev* 3:584-601, 1995.
 122. de Leiva A, Maurido D, Corcoy R: Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes, *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S127-S133, 2007.
 123. Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, et al: Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy, *Br Med J* 294:275-279, 1987
 124. Beischer NA, Oats JN, Henry OA, et al: Incidence and severity of gestational diabetes mellitus according to country of birth in women living in Australia, *Diabetes* 40(Suppl 2):35-38, 1991
 125. Green JR, Schumacher LB, Pawson IG, et al: Influence of maternal body habitus and glucose intolerance on birth weight, *Obstet Gynecol* 78:235-240, 1991
 126. Maassen JA, Kadowaki T: Maternally inherited diabetes and deafness: A new diabetes subtype, *Diabetologia* 39:375-382, 1996
 127. Gebhart SSP, Shoffner JM, Koontz D, et al: Insulin resistance associated with maternally inherited diabetes and deafness, *Metabolism* 45:526-531, 1996
 128. Ellard S, Beards F, Allen LI, et al: A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria, *Diabetologia* 43:250-253, 2000.
 129. Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, et al: Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes, *Diabetes Care* 30(Suppl 2): 134-139, 2007
 130. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, et al: Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in Pima Indians, *Diabetes Care* 3:458-464, 1980
 131. Hod M, Merlob P, Friedman S, et al: Gestational diabetes mellitus: A survey of perinatal complications in the 1980s, *Diabetes* 40(Suppl 2):74-78, 1991
 132. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al, for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes, *N Engl J Med* 352:2477-2486, 2005
 133. Kalter H: The non-teratogenicity of gestational diabetes, *Paediatr Perinat Epidemiol* 12:456-458, 1998
 134. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, et al: Congenital Malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 177:165-171, 1997

135. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy, *N Engl J Med* 333:1237-1241, 1995
136. Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences: *Nutrition During Pregnancy, Part I: Weight Gain*, Washington, DC, 1990, National Academy Press, pp 10-13
137. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L: Percentage of carbohydrate and glycémie response to breakfast, lunch and dinner in women with gestational diabetes, *Diabetes* 40(Suppl 2): 172-174, 1991
138. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes, *J Am Coll Nutr* 9:320-325, 1990
139. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, et al: Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes, *Diabetes* 40(Suppl 2):165-171, 1991
140. Algert S, Shragg P, Hollingsworth DR: Moderate caloric restriction in obese women with gestational diabetes, *Obstet Gynecol* 65:487-491, 1985
141. Domhorst A, Nichols JSD, Probst E et al: Caloric restriction for the treatment of gestational diabetes, *Diabetes* 40(Suppl 2):161—164, 1991
142. Artal R: Exercise: The alternative therapeutic intervention for gestational diabetes, *Clin Obstet Gynecol* 46:479-487, 2003
143. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM: Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes, *Am J Obstet Gynecol* 161:415-419, 1989
144. Bung P, Artal R, Khodiguian N, et al: Exercise in gestational diabetes: An optional therapeutic approach? *Diabetes* 40(Suppl 2):182-185, 1991
145. Lesser K, Gruppuso P, Terry R, et al: Exercise fails to improve postprandial glycémie excursion in women with gestational diabetes, *J Matern Fetal Med* 5:211— 217. 1996
146. Artal R, Catanzaro RB, Gavard JA, et al: A lifestyle intervention of weight-gain restriction: Diet and exercise in obese women with gestational diabetes mellitus, *Appl Physiol Nutr Metab* 32:596-601, 2007
147. Summary and recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes* 34(Suppl 2): 123-126,1985
148. Moore TR: Glyburide for the treatment of gestational diabetes: A critical appraisal, *Diabetes Care* 30(Suppl 2): S209-S213, 2007
149. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al, for MIG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes, *N Engl J Med* 358:2003- 2015, 2008
150. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, et al: Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: Randomised controlled trial, *Br Med J* 319:1223-1227, 1999
151. Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al: Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human placental drug transfer, *Am J Obstet Gynecol* 171:653-660, 1994
152. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes, *N Engl J Med* 343:1134-1138, 2000
153. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, et al: Use of metformin in polycystic ovary syndrome, *Am J Obstet Gynecol* 199:596-609, 2008
154. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, et al: Gestational diabetes screening of a multiethnic, high risk population using glycated proteins, *Diabetes Res Clin Pract* 51:67-73, 2001
155. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM: Gestational diabetes after delivery: short-term management and long-term risks, *Diabetes Care* 30(Suppl 2):S25-S235, 2007
156. Byrne MM, Sturis J, O'Meara NM, et al: Insulin secretion in insulin-resistant women with a history of gestational diabetes, *Metab Clin Exp* 44:1067-1073, 1995
157. Harris MI: Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance, *Diabetes Care* 11:402-411, 1988
158. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle or metformin, *N Engl J Med* 346:393-403, 2002
159. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women, *Diabetes* 51:2796-2803,2002
160. Strausberg RL, Feingold EA, Grouse LH, Derge JG, Klausner RD, Collins FS, Wagner L, Shenmen CM, Schuler GD, Altshul SF, et al.; Mammalian Gene Collection Program Team. Generation and initial analysis of more than 15,000 full-length human and mouse cDNA sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:16899-903; PMID:12477932; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.242603899>
161. Tang T, Li L, Tang J, Li Y, Lin WY, Martin F, Grant D, Solloway M, Parker L, Ye W, et al. A mouse knockout library for secreted and transmembrane proteins. *Nat Biotechnol* 2010; 28:749-55; PMID:20562862; <http://dx.doi.org/10.1038/nbt.1644>
162. Flier SN, Kulkarni RN, Kahn CR. Evidence for a circulating islet cell growth factor in insulin-resistant states. *Proc Natl Acad Sci US A* 2001; 98:747580; PMID: 11404474; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.131192998>
163. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6:87-97; PMID:10949030; [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)00010-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)00010-1)
164. Brüning JC, Michael MD, Winnay JN, Hayashi T, Hörsch D, Accili D, Goodyear LJ, Kahn CR. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. *Mol Cell* 1998; 2:55969; PMID:9844629; [http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765\(00\)80155-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80155-0)
165. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, et al. Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 2008; 322:12504; PMID:19023081; <http://dx.doi.org/10.1126/science.1163971>
166. El Ouaamari A, Kawamori D, Dirice E, Liew CW, Shadrach JL, Hu J, Katsuta H, Hollister-Lock J, Qian WJ, Wagers AJ, et al. Liver-derived systemic factors drive β cell hyperplasia in insulin-resistant states. *Cell Rep* 2013; 3:401-10;

- PMID:23375376; <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.007>
167. Gelling RW, Du XQ, Dichmann DS, Romer J, Huang H, Cui L, Obici S, Tang B, Holst JJ, Fledelius C, et al. Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100:1438-43; PMID:12552113; <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0237106100>
 168. Longuet C, Robledo AM, Dean ED, Dai C, Ali S, McGuinness I, de Chavez V, Vuguin PM, Charron MJ, Powers AC, et al. Liver-specific disruption of the murine glucagon receptor produces α -cell hyperplasia: evidence for a circulating α -cell growth factor. *Diabetes* 2013; 62:1196-205; PMID:23160527; <http://dx.doi.org/10.2337/db11-1605>
 169. Araújo TG, Oliveira AG, Carvalho BM, Guadagnini D, Protzek AO, Carvalheira JB, Boschero AC, Saad MJ. Hepatocyte growth factor plays a key role in insulin resistance-associated compensatory mechanisms. *Endocrinology* 2012; 153:5760-9; PMID:23024263; <http://dx.doi.org/10.1210/en.2012-1496>
 170. Schäffer L, Brand CL, Hansen BF, Ribel U, Shaw AC, Slaaby R, Sturis J. A novel high-affinity peptide antagonist to the insulin receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376:380-3; PMID:18782558; <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.08.151>
 171. Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013; PMID:24078058.
 172. Gargani S, Thévenet J, Yuan JE, Lefebvre B, Delalleau N, Gmyr V, Hubert T, Duhamel A, Pattou F, KerrConte J. Adaptive changes of human islets to an obesogenic environment in the mouse. *Diabetologia* 2013; 56:350-8; PMID:23192693; <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2775-y>
 173. Porat S, Weinberg-Corem N, Tornovsky-Babaey S, Schyr-Ben-Haroush R, Hija A, Stolovich-Rain M, Dadon D, Granot Z, Ben-Hur V, White P, et al. Control of pancreatic β cell regeneration by glucose metabolism. *Cell Metab* 2011; 13:4409; PMID:21459328; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.02.012>
 174. Kershaw EE & Flier JS: 2004. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2548-2556
 175. Wajchenberg BL: 2000. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 21:697-738
 176. Thörne A, Lönnqvist F, Apelman J, et al: 2002. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:193-199
 177. Hotamisligil GS, Shargill NS & Spiegelman BM: 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91
 178. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al: 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796-1808.
 179. Komiya T, Tanigawa Y & Hirohashi S: 1998. Cloning of the novel gene intelectin, which is expressed in intestinal Paneth cells in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 251: 759-762
 180. Briana DD, Boutsikou M, Baka S, et al: 2011. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism* 60:486-490
 181. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al: 2005. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 111:1448-1454
 182. Senolt L, Polanská M, Filková M, et al: 2010. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 69:1410-1411.)
 183. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al: 2010. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 59:3023-3031.)
 184. Cai RC, Wei L, Di JZ, et al: 2009. Expression of omentin in adipose tissues in obese and type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 89:381-384
 185. Pan HY, Guo L & Li Q: 2010. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 88:29-33
 186. Dunaif A: 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774-800
 187. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, et al: 2010. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 7:27
 188. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, et al: 2007. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol* 6:7
 189. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al: 2001. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 86:3257-3265
 190. Madonna R, Massaro M & De Caterina R: 2008. Insulin potentiates cytokine-induced VCAM-1 expression in human endothelial cells. *Biochim Biophys Acta* 1782:511-516
 191. Coletta DK, Balas B, Chavez AO, et al: 2008. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E910-E917
 192. Eckel RH, Grundy SM & Zimmet PZ: 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365:1415-1428
 193. De Grauw WJ, Van De Lisdonk EH, Van Den Hoogen HJ & Van Weel C: 1995. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabet Med* 12:117-122
 194. Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, et al: 2008. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *J Clin Endocrinol Metab* 93:578-583
 195. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA, et al: 2008. Insulin Resistance and Progression to Type 1 Diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care* 31:146-150
 196. Fasshauer M, Paschke R & Stumvoll M: 2004. Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochimie* 86:779-784
 197. Tan BK, Pua S, Syed F, et al: 2008. Decreased plasma omentin-1 levels in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 25:1254-1255
 198. Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al: 2005. Production of adiponectin, an antiinflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 54: 789-796
 199. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER & Satsangi J: 2006. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 367:1271-1284

200. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al: 2011. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 46:91-97
201. Jornayvaz FR, Samuel VT & Shulman GI: 2010. The role of muscle insulin resistance in the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Annu Rev Nutr* 30:273-290
202. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al: 2008. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 32:810-815
203. Sacks HS & Fain JN: 2007. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 153: 907-917
204. Saremi A, Asghari M & Ghorbani A: 2010. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men. *J Sports Sci* 4:1-6
205. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, et al: 2002. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 16:1931-1942
206. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al: 2010. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 393: 668-672
207. Krupinski J, Font A, Luque A, et al: 2008. Angiogenesis and inflammation in carotid atherosclerosis. *Front Biosci* 13:6472-6482
208. Wu J, Bostrom P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150(2):366-76.
209. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*. 2012;61(12):1725-38
210. Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity- correlation with body mass index. *Peptides*. 2013;39:125-30
211. Pardo M, Crujeiras AB, Amil M, Aguera Z, Jimenez-Murcia S, Banos R, et al. Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:857270
212. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013;27(4):365-9
213. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(2):208-13.
214. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martinez JA, et al. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol*. 2014;26(2):198-207.
215. Park KH, Zaichenko L, Peter P, Davis CR, Crowell JA, Mantzoros CS. Diet quality is associated with circulating C-reactive protein but not irisin levels in humans. *Metabolism*. 2014;63(2):233-41
216. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E769-78.
217. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(1):96-101.
218. Sanchis-Gomar F, Alis R, Pareja-Galeano H, Sola E, Victor VM, Rocha M, et al. Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. 2014;46(3):674-7.
219. de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, Pardo M, Casanueva FF, Zulet MA, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(2):306-11
220. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen CA, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One*. 2013;8(4):e60563.
221. Peter PR, Park KH, Huh JY, Wedick NM, Mantzoros CS. Circulating irisin levels are not affected by coffee intake: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2014;9(4):e94463
222. Hee PK, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4899-907
223. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*. 2014;9(4):e94235
224. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77
225. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-9
226. Yan J, Feng Z, Liu J, Shen W, Wang Y, Wertz K, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Nutr Biochem*. 2012;23(7):716-24
227. Xiang L, Xiang G, Yue L, Zhang J, Zhao L. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):328-33
228. Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, Mannino GC, Sciacqua A, Marini MA, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol*. 2014;51(5):705-13
229. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. 2014;63(4):520—31
230. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Rahman S, Amer OE, Vinodson B, Sabico S, et al. Irisin as a predictor of glucose metabolism in children: sexually dimorphic effects. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(2):119-24
231. Panagiotou G, Mu L, Na B, Mukamal KJ, Mantzoros CS. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in

- adults at higher cardiovascular risk. *Metabolism*. 2014;63(10):1265-71
232. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol*. 2013;59(3):557-62
233. Polyzos SA, Kountouras J, Anastasilakis AD, Geladari EV, Mantzoros CS. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2014;63(2):207-17.
234. Choi ES, Kim MK, Song MK, Kim JM, Kim ES, Chung WJ, et al. Association between Serum Irisin Levels and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Health Screen Examinees. *PLoS One*. 2014;9(10):e110680.
235. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and GIP are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):E2539-48.
236. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2013;8(5):e64025.
237. Ebert T, Focke D, Petroff D, Wurst U, Richter J, Bachmann A, et al. Serum levels of the myokine irisin in relation to metabolic and renal function. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(4):501 -6.
238. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Gkiomisi A, Bisbinas I, Katsarou A, et al. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1633-42.
239. Singhal V, Lawson EA, Ackerman KE, Fazeli PK, Clarke H, Lee H, et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS One*. 2014;9(6):e100218.

XII.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: İbrahim AYDIN

Doğum Yeri ve Tarihi: Yüksekova/HAKKARİ – 10/09/1984

Öğrenim Durumu:

- 1990-1995 Yüksekova Gazi İlköğretim Okulu - İlkokul
- 1995-2002 Yüksekova Anadolu Lisesi (Ortaokul ve Lise)
- 2002-2009 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi – Tıp Eğitimi

Görevler:

- 2009 – 2011 Hakkari Yüksekova AÇSAP(Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması
- 2011-2012 1 Nolu ASM(Aile Sağlığı Merkezi) Yüksekova
- 2012-2016 Van YYÜ İç Hastalıkları, halen görev yapmaktayım.