



**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ OLAN  
GEBELERDE MATERNAL SERUMDA CARTONECTİN DÜZEYİNİN  
ARAŐTIRILMASI**

**Dr. Onur Gebeş**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2023**





**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**ÜMRANIYE EğİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANISI ALMIş OLAN  
GEBELERDE MATERNAL SERUMDA CARTONECTİN DÜZEYİNİN  
ARAşTIRILMASI**

**Dr. Onur Gebeş**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim Kale**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2023**

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, akademik çalışmalardan klinik uygulamalara kadar tecrübesi, mesleki titizliği, disiplini ve profesyonel becerileriyle takdire şayan olan, bilgi ve becerileriyle beni aydınlatan ve tecrübeleriyle rehberim olan kıymetli eğitimcim Prof. Dr. Murat MUHCU'ya,

Asistanlığım süresince, tecrübesi, mesleki titizliği, disiplini ve profesyonel becerileriyle takdire şayan olan, bilgi ve becerileriyle beni aydınlatan ve tecrübeleriyle rehberim olan Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL'e, Doç. Dr. Ayşe KELEŞ'e

Tez çalışmam boyunca her zaman yanımda olan, danışmanlık görevini özverili bir şekilde yerine getiren, akademik ve profesyonel tecrübelerini benimle cömertçe paylaşan, konu hakkında beni motive eden, yönlendiren ve ilham veren, profesyonel etik konularındaki duyarlılığı ile örnek olan ve akademik gelişimimde bana destek sağlayan değerli tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim KALE'ye,

Hem jinekolojik onkoloji alanındaki uzmanlığı ile, hem de cerrahi becerileriyle benim üzerimde büyük bir etkisi olan, sadece bilgisi ve deneyimi ile değil, aynı zamanda insan odaklı yaklaşımıyla da örnek bir hekim olan Op. Dr. Cem Yalçinkaya'ya,

Emekleriyle her zaman takdir ettiğim, asistanlık sürecimde benimle her türlü bilgisini paylaşan, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum kliniğe başladığım andan itibaren eğitimime büyük katkı sağlayan tüm değerli uzman şeflerime,

Aynı klinikte beraber çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Kardeşim DR. ÇAĞRI ÖLKER 'e

Tez çalışmamızda büyük emekleri olan gece gündüz hep yanımızda olan Gülay KILINÇ'a

Hayatıma dahil olduğundan beri şefkatiyle, merhametiyle, sevgisiyle, desteğiyle yanımda olan canım eşim Tuba BEŞER GEBEŞ'e,

Her zaman her şeyde yanımda olan, beni sürekli daha büyük başarılar elde etmek için hırslandıran, başaracağıma benden çok inanan Biricik Annem Naciye GEBEŞ'e, Canım Babam Ercan GEBEŞ'e, Canım Kardeşlerim Öykü ve Ebrar ve Sefa'ya, Muhammed Emre BEŞER abime

Ve tecrübesi, bilgisi, ile bana ışık olan saygıdeğer Doç. Dr. ESRA BEŞER'e sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Dr. Onur GEBEŞ

İstanbul / 2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	xi
2.GENEL BİLGİLER.....	13
2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	13
2.1.1 Tanımı ve Prevalans.....	13
2.1.2 Tarihsel Yönleri.....	14
2.1.3 Patofiziolojisi.....	15
2.1.4 Gestasyonel Diyabet Sınıflandırılması.....	21
2.1.5 Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri.....	27
2.1.6 Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tarama Yöntemleri.....	28
2.1.7 Gestasyonel Diyabet Fetal ve Yenidoğan Komplikasyonları.....	31
2.1.8 Gestasyonel Diyabet Maternal Komplikasyonları.....	32
2.1.9 Gebelik Diyabetinin Yönetimi ve Tedavisi.....	33
2.1.10 Gestasyonel Diyabette Obstetrimin Yönetimi.....	37
2.1.11 Gestasyonel Diyabette Postpartum Yaklaşım .....	38
2.2 CARTONECTİN.....	39

2.2.1 Cartonectin Yapısı.....	40
2.2.2 Cartonectin Eksprese Edilen Dokular.....	42
2.2.3 Cartonectin ve Metabolizma.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER ve ZAMAN.....	46
3.2 İNCELENECEK POPULASYON, KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ, ALT GRUPLARIN TANIMLANMASI.....	46
3.3 ÖRNEKLEM.....	47
3.4 LABARATUVAR.....	47
3.5 ETİK İZİN.....	48
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKÇA.....	60
8. ÖZGEÇMİŞ.....	74
9. EKLER.....	75

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** Gebelikte hipergliseminin sınıflandırılması ve tanı kriterleri

**Tablo 2:** Erken gebelik zamanında GDM test edilmesi için uluslararası kriterler

**Tablo 3:** GDM risk faktörleri

**Tablo 4:** WHO ve IADPSG tavsiyelerine göre gebelikte 75 gr OGTT testi için GDM veya aşikar diyabet tanısı için eşik değerler

**Tablo 5:** Gebelikte hiperglisemik bozuklukların tespiti ve tanısına yönelik strateji

**Tablo 6:** 24 ile 28. gebelik haftalarında 75 gr OGTT

**Tablo 7:** GDM anne ve yenidoğan komplikasyonları

**Tablo 8:** Kontrol ve GDM Gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

**Tablo 9:** Kontrol ve GDM Gruplarının laboratuvar ve ultrason bulgularının karşılaştırılması

**Tablo 10:** Kontrol ve GDM Gruplarının doğum bilgilerinin karşılaştırılması

**Tablo 11:** Kontrol ve GDM Gruplarının kan alınan gebelik haftası ve cartonectin düzeylerinin karşılaştırılması

**Tablo 12:** Normal Kilolu Kontrol Grubu, Kilolu Kontrol Grubu, Normal Kilolu GDM Grubu ve Kilolu GDM Gruplarının serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırılması

**Tablo 13:** Tedavi ajan gruplarına göre kan alındığında gebelik haftası ve cartonectin karşılaştırılması

**Tablo 14:** Cartonectin düzeyinin demografik ve laboratuvar ölçümleri ilişki tablosu

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** GDM patofizyolojisinde yer alan organlar

**Şekil 2:** Gebelikte hipergliseminin çağdaş terminolojisini özetleyen akış şeması

**Şekil 3:** Gebelik diyabetinde hipergliseminin yönetimi

**Şekil 4:** Postpartum gestasyonel diabetes mellitusun yönetimi algoritması

**Şekil 5:** Cartonectin (CORS-26) ve adiponektinin protein yapılarının karşılaştırılması

**Şekil 6:** Cartonectin ismini, yapıları birbirine oldukça benzeyen adiponektin'den almıştır

**Şekil 7:** Cartonectin'in adipositokinler arasındaki konumu

**Şekil 8:** Cartonectin yapısına genel bakış, iki ekleme varyantı CTRP3A ve CTRP3B 'nin yapısal şekli

**Şekil 9:** Kontrol ve GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği

**Şekil 10:** Normal Kilolu Kontrol Grubu, Kilolu Kontrol Grubu, Normal Kilolu GDM Grubu ve Kilolu GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği

**Şekil 11:** Kontrol Grubu, Diyet Yapan GDM Grubu ve İnsülin Kullanan GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği



## KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACOG:</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA:</b>	Amerikan Diyabet Derneği
<b>AKŞ:</b>	Açlık Kan Şekeri
<b>BMI:</b>	Body Mass İndex
<b>CORS-26:</b>	Cartonectin
<b>CTRP:</b>	C1q Komplemanı/TNF ile İlişkili Protein
<b>CTRP3:</b>	Cartonectin
<b>DIP:</b>	Gebelikte Diyabet
<b>FIGO:</b>	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ve Endokrin Derneği
<b>GDM:</b>	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
<b>GCT:</b>	Glikoz Yükleme Testi
<b>GLUT 4:</b>	Glikoz Taşıyıcı Protein 4
<b>HAPO:</b>	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study
<b>IADPSG:</b>	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği
<b>IDF:</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IR:</b>	İnsülin Direnci
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>IFN-<math>\gamma</math>:</b>	İnterferon Gama
<b>LGA:</b>	Yüksek Doğum Ağırlığı
<b>NDDG:</b>	ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu
<b>NPH:</b>	Nötral Protamin Hagedorn

**OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi  
**PCOS:** Polikistik Over Sendromu  
**POMC:** Pro-opiomelanokortini  
**SBÜ:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
**TFA:** Tahmini Fetal Ağırlık  
**TNF:** Tümör Nekroz Faktörü  
**T2DM:** Tip 2 Diyabetes Mellitus  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktörü alfa  
**T1DM:** Tip 1 Diyabetes Mellitus  
**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmalar bir adipokin olan cartonectinin hepatik glukoneogenezi baskılayarak kan şekerini düşürücü etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalarında düşük serum cartonectin konsantrasyonları, cartonectinin diyabetes mellitus patofizyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu bağlamda gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı alan gebelerde serum cartonectin konsantrasyonlarını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif, girişimsel olmayan kohort çalışması 176 gebe kadınla gerçekleştirildi. GDM grubunu, gebeliğin 24. ve 28. haftaları arasında 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan ve GDM tanısı alan 88 gebe kadın oluşturdu. Kontrol grubunu ise yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından GDM grubuyla eşleşen, OGTT sonucu 75 gr normal olan 88 sağlıklı gebe oluşturdu. Öncelikle GDM ve kontrol grupları serum cartonectin konsantrasyonları açısından karşılaştırıldı. Daha sonra iki grup VKİ 'ye göre normal kilolu ve fazla kilolu olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve 4 grup serum cartonectin konsantrasyonları açısından karşılaştırıldı. Son olarak GDM grubu sadece diyet alan grup ve insülin kullanan grup olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve serum cartonectin konsantrasyonları açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** GDM ve kontrol grupları kan alımında VKİ ve kan alımında gebelik yaşı açısından benzerdi ( $p = 0,599$ ,  $p = 0,854$ ). Ortalama serum cartonectin konsantrasyonları açısından GDM ve kontrol grupları benzerdi (6,28 ng/ml, 7,13 ng/ml,  $p = 0,165$ ).

Normal kilolu kontrol grubu, fazla kilolu kontrol grubu, normal kilolu GDM grubu ve fazla kilolu GDM grubu serum cartonectin konsantrasyonları açısından karşılaştırıldı. En düşük medyan cartonectin konsantrasyonu aşırı kilolu GDM grubunda tespit edildi, bunu aşırı kilolu kontrol grubu, normal kilolu GDM grubu ve normal kilolu kontrol grubu (5,8 ng/ml, 6,5 ng/ml, 6,9 ng/ml, 8,2 ng/ml) takip etti. sırasıyla  $p = 0,235$ ).

Kontrol grubu, diyetle düzenlenen GDM grubu ve insülin kullanan GDM grubu da serum cartonectin konsantrasyonları açısından benzerdi (sırasıyla 7,13 ng/ml, 5,97 ng/ml, 6,54 ng/ml,  $p = 0,247$ ).

**Sonuç:** GDM 'li gebelerde serum cartonectin konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk. Düşük serum cartonectin konsantrasyonunun T2DM ile ilişkili olduğu literatürde açıkça gösterilmiştir. Ancak GDM 'de de benzer bir ilişkinin olduğunu ortaya koymak için geniş serili çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diabetes mellitus, Oral glukoz tolerans testi, Cartonectin, Vücut kitle indeksi, HbA1c

## ABSTRACT

**Objective:** Studies have shown that cartonectin, an adipokine, has a blood glucose-lowering effect by suppressing hepatic gluconeogenesis. Also, low serum cartonectin concentrations in individuals with type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) suggested that cartonectin is involved in the pathophysiology of DM. In this context, we aimed to investigate serum cartonectin concentrations in pregnant women diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus (GDM).

**Materials and Methods:** This prospective non-interventional cohort study was conducted with 176 pregnant women. The GDM group consisted of 88 pregnant women who had a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) between the 24th and 28th weeks of pregnancy and were diagnosed with GDM. The control group consisted of 88 healthy pregnant women who were matched with the GDM group in terms of age and body mass index (BMI) and had a normal 75 g OGTT result. First, GDM and control groups were compared in terms of serum cartonectin concentrations. Then, two groups were divided into two subgroups, normal weight and overweight, according to BMI, and the 4 groups were compared in terms of serum cartonectin concentrations. Finally, the GDM group was divided into two subgroups, the diet-only group, and the insulin-using group, and compared with the control group in terms of serum cartonectin concentrations.

**Results:** GDM and control groups were similar in terms of BMI and gestational age at blood sampling ( $p = 0.599$ ,  $p = 0,854$ ). GDM and control groups were similar in terms of median serum cartonectin concentrations (6.28 ng/ml, 7.13 ng/ml,  $p = 0.165$ ).

Normal weight control group, overweight control group, normal weight GDM group, and overweight GDM group were compared in terms of serum cartonectin concentrations. The lowest median cartonectin concentration was detected in the overweight GDM group, followed by the overweight control group, normal weight GDM group, and normal weight control group (5.8 ng/ml, 6.5 ng/ml, 6.9 ng/ml, 8.2 ng/ml, respectively,  $p = 0.235$ ).

The control group, the diet-regulated GDM group, and the insulin-using GDM group were also similar in terms of serum cartonectin concentrations (7.13 ng/ml, 5.97 ng/ml, 6.54 ng/ml, respectively,  $p = 0.247$ ).

**Conclusion:** We found that serum cartonectin concentrations in pregnant women with GDM were lower than in the control group, although this was not statistically significant. It has been clearly shown in the literature that low serum cartonectin concentration is associated with T2DM. However, many studies with large series are needed to demonstrate that there is a similar relationship in GDM.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, Oral glucose tolerance test, Cartonectin, Body mass index, HbA1c

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında teşhis edilen hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (1,2). Bu tanımlama, uzun zamandır GDM'nin yaygın kullanılan tanımı olmuştur, ancak önceden var olan hipergliseminin bilinmemesi nedeniyle sınırlı bir tanımlamadır (3). GDM prevalansı %1 - 20 arasında değişmektedir, dünya çapında obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) prevalansındaki artışa paralel olarak artmaktadır (4).

Çocuk doğurma çağındaki kadınlar için prenatal veya gebelerde 1. trimester kan şekeri ölçümü evrensel rutin taramada mevcut değildir ve GDM hamileliğin herhangi bir zamanında gerçekleşebilse de, daha sık olarak gebeliğin 24. haftasından sonra teşhis edilir (3).

GDM obeziteyle ilişkilidir ve obezite dünya çapında giderek büyüyen önemli halk sağlığı sorunudur (5). Fazla kilolu olmak veya obez olmak GDM için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve morbid obez kadınlarda GDM riski, normal vücut ağırlığına sahip kadınlarla karşılaştırıldığında 5 kat daha fazladır (6). GDM için diğer değiştirilebilir risk faktörleri fiziksel hareketsizlik, sigara içmek ve sağlıksız beslenme sayılabilir (7).

GDM olan gebelerde gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi gibi hipertansif bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır (8). GDM ile beraber erken doğum riskini artırabilecek polihidramnios riskinde artış vardır, makrozomiye bağlı doğum travması, omuz distosisi, sezaryen doğumlarından kaynaklanan anne morbiditesi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, eritem ve solunum sıkıntısı sendromu yer alır (8).

Normal hamilelik sırasında, hamileliğin ortalarından itibaren insülin direnci (IR) gelişir ve üçüncü trimesterde IR daha da ilerler (9). Plasentadan salgılanan hormonlar ve adipokinler gebelikte IR 'nin olası nedenlerindedir. Gebelikte artan periferik IR 'ye karşılık annenin pankreasından insülin salgısı artar. Ayrıca gebelikte salgılanan östrojen, progesteron ve kortizol hormonları, glikoz-insülin dengesinin bozulmasına neden olur (10). Gebenin artan yağ birikimi, artan

hareketsizlik ve artan kalori alımına karşılık pankreasından yeterli insülin salgınamaz ise GDM gelişir (11).

GDM tanılı gebeler genellikle yüksek tansiyon ve yüksek doğum ağırlığı gibi komplikasyonları yaşama ihtimali yüksektir ve bu komplikasyonlar etkili glisemik kontrol ile önlenabilir. Bu nedenle komplikasyonları azaltmak için GDM 'nin zamanında tespiti ve kontrolü çok önemlidir (12,13).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 24 ile 28. haftadaki tüm gebelere 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir (1,2). Bizim çalışmamızda hastanemizde rutin antenatal takip programında yer alan 75 gr OGTT kullanıldı.

Çalışmamızdaki cartonectin molekülü, cartducin, CTRP3 ve CORS-26 olarak da bilinen, yağ dokusundan salınan adipokin ailesinin bir üyesidir, adiponektine benzer antiinflamatuvar, kardiyoprotektif etkilere sahiptir, ayrıca obezite, insülin direnci, T2DM hastalarında cartonectin düzeyleri çalışılmış ancak çelişkili sonuçlar bulunmuştur (14–16). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda cartonectin'in obez farelerde konsantrasyonları daha düşük olduğu ve hepatik glukoneojenezi baskılayarak serum glikozunu düşürdüğü gösterilmiştir (17).

Literatürdeki bilgiler obezitenin artması ile cartonectin düzeyinin azaldığı ve cartonectin'nin insülin benzeri kan glukozunu düşürücü etkisi olduğu (17), T2DM tanılı hastaların serum cartonectin düzeylerinin normal sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu (18) gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında bizde GDM tanısı olan gebelerde serum cartonectin düzeylerinin, GDM olmayan normal sağlıklı gebelere göre daha düşük olacağını hipoteze ettik ve cartonectin ile GDM arasındaki ilişkiyi inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

#### 2.1.1 Tanım ve Prevalans

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında teşhis edilen hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (1,2).

GDM özellikle makrozomiye bağlı obstetrik ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir ve gelecekte anne ve çocukta kardiyometabolik hastalıklar için bir risk faktörü olarak görülmektedir.

Üreme çağındaki kadınlarda obezite oranlarının artması, annelik yaşının yükselmesi ve revize edilmiş Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği 'nin (IADPSG) kriterlerinin ve teşhis prosedürlerinin uygulanması gibi epidemiyolojik faktörler nedeniyle GDM prevalansı uluslararası düzeyde artmaya devam etmektedir (19). GDM prevalansı, popülasyonun özelliklerine ve uygulanan tanı kriterlerine göre dünya çapında değişmektedir ve yakın zamanda yayınlanan verilere göre en yüksek prevalansın %13 'lük ortalama tahminle Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da, en düşük prevalansın ise %5,8 'lik ortalama tahminle Avrupa'da olduğu gösterilmiştir (20).

GDM gebeliğin en sık görülen tıbbi komplikasyonlarından biridir (21) ve dünyada prevalansı giderek artmaktadır (19). Son birkaç dekatta nüfusun epidemiyolojik olarak yaşlanmaya doğru ilerlemesi ve kentleşmeye bağlı olarak daha hareketsiz yaşam tarzı nedeniyle, GDM'nin prevalansı, gelişmekte olan ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkede son bir veya yirmi yıl içinde %30 'dan fazla artmıştır (22). GDM insidansındaki artış aynı zamanda önemli bir ekonomik yüke yol açmakta ve daha fazla dikkat ve farkındalığı gerektirmektedir (23).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019 'da, dünya çapında altı canlı doğumdan birinin GDM nedeniyle komplike olduğu görülmüştür (24). GDM 'nin coğrafi prevalansı Kuzey Amerika ve Karayipler 'de %7.1, Avrupa'da %7.8, Güney



Amerika 'da %10.4, Orta Amerika ve Afrika 'da %14.2, Batı Pasifik 'te %14.7, Güneydoğu Asya 'da %20.8, Orta Doğu ve Kuzey Afrika 'da %27.6, düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde standartlaştırılmış GDM prevalansı sırasıyla %12,7, %9,2 ve %14,2 şeklindedir (25).

### **2.1.2 Tarihsel Yönleri**

Tarihte ilk defa Alman Bennewitz tarafından 1824 yılında gebelikte diyabet tanımlanmıştır (26). Sonraki zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık 'ta GDM'de yüksek mortalite oranları raporlanmıştır (27,28).

1909 yılında Williams, Amerika'da hamilelikte diyabet için ilk tanı kriterlerini bildirerek "gebelikte geçici glikozüri" için fizyolojik ve patofizyolojik eşik değerler önerdi (29).

1964 yılında O'Sullivan ve Mahan, ABD 'de hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde yapılan 100 gr 3 saatlik OGTT ile spesifik GDM tanı kriteri tanımladı (30).

1965 yılında olarak WHO, 50 gr veya 100 gr OGTT yüklemesi sonrası 2 saatlik glukoz ölçümü kullanılarak GDM tanısı konulmasını önerdi ancak gebe olmayan popülasyondaki glikoz eşik değeri ile aynıydı (31). WHO 2013 yılına kadar 1965 yılındaki tanı kriterini kullanmaya devam etti (32,33). WHO 2013 yılından itibaren GDM tanısı için IADPSG tanı kriterlerini kullanmaya başladı (1).

1973 yılında, GDM 'ye yönelik tarama yaklaşımı sıklıkla 50 gr 1 saatlik glikoz yükleme testi (GCT) yapılması ve ardından GCT pozitifse 100 gr 3 saatlik OGTT yapılması ile 2 adımlı bir prosedürü benimsenmiştir. Bu, O'Sullivan ve arkadaşlarının GCT 'nin 7,9 mmol/l (143 mg/dl) glikoz eşliğini kullanan 2 adımlı tanısal yaklaşımın %79 duyarlı olduğunu gösteren verilerine dayanıyordu ve 752 kadından oluşan bir kohortta 100 gr 3 saatlik OGTT 'de GDM tanısı için %87 spesifiktir (34).

1979 yılında ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), O'Sullivan ve Mahan 100 gr 3 saatlik OGTT tanı kriterlerini GDM için revize etti (35). Sonrasında

revize edilen bu kriterler Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından uluslararası alanda kabul edildi (32,36,37).

1982 yılında Carpenter ve Coustan, plazma glikozu için daha spesifik olan daha yeni preanalitik enzimatik yöntemleri yansıtan NDDG tanı kriterlerinin düşürülmesini önerdi (38). GCT glikoz eşliğinin 7,5 mmol/l 'ye (135 mg/dl) düşürülmesini de tavsiye ettiler, bu da GCT 'de pozitif tarama sonrasında 100 gr 3 saatlik OGTT uygulanan 381 kadın üzerinde yaptıkları çalışmaya dayanarak GCT glikoz eşliğinin  $\leq 7,5$  mmol/l (135 mg/dl) olmasını önerdi (39).

Bu değişen tanımlar nedeniyle GDM insidansı çok geniş aralıkta değişmekteydi ve GDM'nin gebelik üzerindeki etkisinin anlaşılması ve yönetiminin kolaylaştırılması için tanı kriterlerinin evrenselleşmesine ihtiyaç duyulmuştur.

### **2.1.3 Patofizyolojisi**

#### **$\beta$ Hücre Disfonksiyonu**

GDM, hamilelikte gelişen kronik insülin direnci zemininde  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu sonucu gelişir ve bu durum genellikle gebelik öncesinde de vardır ve gebelik sonrası T2DM 'ye ilerleme ihtimali vardır (40).

Pankreas  $\beta$  hücrelerinin asıl görevi insülini depolamak ve kan glikoz seviyesine göre insülin salgılamaktır. Pankreas  $\beta$  hücreleri kan glikoz seviyesini algılama yeteneği bozulursa veya insülin salgılama yeteneği herhangi bir sebeple bozulursa  $\beta$  hücre disfonksiyonu gelişir (41).

Beyin, karaciğer, kas, yağ dokusu, plasenta gibi vücuttaki birçok sistem ve organ GDM'ye katkı sağlar. Bununla birlikte altta yatan mekanizma daha çeşitli ve karmaşık olabilir. Sürecin herhangi bir aşamasında pro-insülin sentezi, translasyon sonrası modifikasyonlar, granül depolama, kan şekeri konsantrasyonlarının algılanması veya granüllerin ekzositozu gibi  $\beta$  hücre mekanizmasındaki eksiklikler gibi sorunların ortaya çıkması gebeliğin metabolik stresinde GDM 'ye katkı sağlar (42,43).

$\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu insülin direnci ile birleşince daha da kötüleşir. Glikozun hücre içerisine alınımının azalmasıyla hiperglisemi oluşur. Böylece  $\beta$  hücreleri daha fazla insülin üretmek zorunda kalır. İnsülin üretemeyen  $\beta$  hücre hücreleri bu artan insülin ihtiyacını karşılayamaz ve hiperglisemi, insülin direnci ve daha fazla  $\beta$  hücre fonksiyon bozukluğu ile giden kısır bir tablo gelişir (44).

### **Kronik İnsülin Direnci**

Hücreler insüline yeterince yanıt vermez ise periferik insülin direnci ortaya çıkar. Moleküler düzeyde insülin sinyallemesinde bir sorun vardır ve glikoz taşıyıcı 4 'ün (GLUT 4) (Glikozun enerji için hücreye sokulmasından sorumlu taşıyıcı) plazma zarından yetersiz translokasyonu sonuçlanır (45).

Normal gebeliğe oranla GDM 'de insülinle alınan glukoz oranı %54 azdır (46). İnsülin reseptörü miktarı genellikle GDM tanılı gebelerde değişmezken, insülin reseptörünün azalmış tirozin veya artan serin/treonin fosforilasyonu insülin sinyalini azaltır (10). Bir de, insülin reseptör substratı-1, fosfatidilinositol 3-kinaz ve GLUT 4 dahil olmak üzere insülin sinyalinin aşağı yöndeki düzenleyicilerinin değiştirilmiş ekspresyonu ve/veya fosforilasyonu GDM 'de tarif edilmiştir (46). Bu değişikliklerin bir çoğu hamilelik sonrasında da devam eder (47).

### **Nörohormnal Ağlar**

Nörohormonal ağlardaki bozukluk, GDM 'de olduğu gibi insülin direnci patogenezinde de rol oynadığı gösterilmiştir. Nörohormonal ağlar, bazal metabolizma hızını ve aktif enerji tüketimini düzenler. Merkezi (örneğin bilişsel, görsel ve ödül ipuçlarını kontrol eden kortikal merkezler) ve çevresel (örneğin tokluk ve açlık) karmaşık bir ağdan oluşur (48,49). Bu ağlar glikoz kullanımını ve yağlanmayı etkileyerek GDM 'ye katkıda bulunur. Bu ağ, sirkadiyen ritim ile de düzenlenmektedir ve patolojik uyku bozukluklarının GDM ile ilişkisini açıklayabilir (50,51).

Hayvan çalışmalarında da gösterildiği gibi, vücut ağırlığını kontrol eden sinir ağları büyük olasılıkla yaşamın erken dönemlerinde oluşur. Örneğin, yaşamlarının erken dönemlerinde hem yetersiz hem de aşırı beslenen sıçanlar,

hipotalamik nöronların düzenleyici ayar noktasında epigenetik değişiklik yaşarlar ve bu durum GDM 'ye yatkınlığın anne karnında belirlenebileceği yönündeki daha önce bahsedilen öneriye katkıda bulunmaktadır (52,53).

Leptin ve adiponektin yağ dokusundan salgılanır, hücre sinyal proteinleri olan adipokinlerdir, nörohormonal metabolik kontrolün en önemli düzenleyicilerindendir (45).

### **Leptin**

Leptin adipositlerden salgılanan tokluk hormonudur ve öncelikle iştahı azaltmak, enerji tüketimini artırmak için hipotalamusun kavisli çekirdeğindeki nöronlar üzerine etki eder. Leptin iştah artırıcı nöropeptit Y 'yi ve agouti ile ilişkili peptidi inhibe eder. Leptin anoreksijenik polipeptit pro-opiomelanokortini (POMC) aktive eder (54).

Leptin ilk keşfedildiğinde obezite için potansiyel bir tedavi olarak görüldü. Ancak obez bireylerin çoğu leptine yanıt vermediği ve tam tersine leptin direnci gösterdiği ortaya çıktı. Leptin direncinin bir sonucu aşırı plazma leptin konsantrasyonu (hiperleptinemi) obezite ile orantılıdır (55).

Kan-beyin bariyerindeki leptin taşınmasında bir kusur olarak veya insülin direncine benzer hücre içi mekanizmalar yoluyla leptin direnci ortaya çıkabilir ve normal hamilelikte de bir dereceye kadar insülin direnci gibi leptin direnci meydana gelir (45). Leptin direnci GDM 'de daha da artar ve hiperleptinemi oluşur (56).

Gebelikteki leptinin çoğunu plasenta salgılar (57). Plasental leptin üretimi GDM 'de plasental insülin direncinin sonucu olarak artar ve hiperleptinemiye katkı sağlar. Bu durum plasenta boyunca amino asit taşınmasını kolaylaştırır ve fetal makrozomiye katkıda bulunur (58).

### **Adiponektin**

Adiponektin leptine benzer şekilde adipositlerden salgılanan bir hormondur ve plazma adiponektin konsantrasyonları yağ dokusu kütlesi ile ters orantılıdır ve obezlerde düşük konsantrasyonlara sahiptir (45). Adiponektin GDM 'de azalmıştır

(59). Adiponektin, insülin direnciyle ve yağlanmayla leptine göre daha fazla ilişkilidir (60). Bu durum obeziteden bağımsız olarak adiponektinin GDM patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (45). Adiponektin glukoneogenezi inhibe eder, insülin sinyalini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır (61). Bunu, insüline duyarlı hücrelerde adenosine monofosfat ile aktifleşen protein kinazı aktive ederek, insülin reseptör substrat'ın etkisini kolaylaştırarak ve karaciğerdeki transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör ile aktifleşen reseptör alfabı aktive ederek gerçekleştirir ve insülin genlerinin fonksiyonel protein yapılarına dönüşme sürecini ve insülin granüllerinin  $\beta$ -hücrelerinden salınımını uyarır (62). Adiponektin plasentanın sınıtyotroblastından düşük konsantrasyonda ifade edilir, plasentada tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), interferon gama (IFN- $\gamma$ ) ve leptin gibi sitokinler tarafından düzenlenir (63). Plasental adiponektinin GDM 'deki rolü belirsizdir (64). Adiponektin insülin sinyalini ve plasenta boyunca amino asit taşınmasını bozarak fetal büyümeyi sınırladığı görülmüştür , bu nedenle plasentadaki adiponektin gen metilasyonu, annenin glikoz intoleransı ve fetal makrozomi ile ilişkilidir (65).

### **Karaciğer**

Karaciğerde artan glukoz üretimi (glukoneogenez) GDM ile ilişkilidir. Glukoz üretimi açlıkta artar, toklukta yeterince baskılanmaz (46). Karaciğerde glikoz alımının %70 'i insülininden bağımsızdır, bunun nedeni insülin direncinden dolayı hatalı glikoz algılamasıdır. İnsülin sinyal yolu ile glukoneogenez yolu arasındaki ortak faktörler bu etkilere katkıda bulunur (66), ancak T2DM veya GDM için karaciğer birincil neden olarak görülmemektedir (67).

### **Yağ Dokusu**

Yağ dokusu enerji deposudur ve metabolik etkilere sahip olan adipokinler (yukarıda bahsedilen leptin ve adiponektin) ve sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi) salgılar (45). Zamanında sadece pasif enerji deposu olduğuna inanılan yağ dokusu Leptinin bulunması ile yağ dokusunun önemli bir endokrin doku olduğu anlaşıldı.

## **İskelet ve Kalp Kası**

İskelet kasındaki insülin direncinin, T2DM 'de bir rol oynadığına inanılıyordu ama artık iskelet kasında gelişen insülin direnci artık hipergliseminin bir sonucu gibi görünmektedir, bu durum metabolik stresi ve steatozu önlemek için koruyucu bir önlemdir (68). Kalp ve iskelet kası, aşırı beslenme sonrası insülin direnci geliştirerek fazla enerjiyi yağ dokusuna gönderir (69). Bu durum, GDM tedavi seçeneklerini değerlendirirken önemlidir, plazma glukoz konsantrasyonlarını düşürmeden iskelet kası insülin direncini düşürme girişimleri zararlı olabilir (67). T2DM ve GDM 'de, iskelet kasında mitokondri sayı ve fonksiyonunda insülin duyarlılığından bağımsız azalma görülmüştür (70), böylece mitokondri sayısının ve fonksiyonunun azalması, GDM 'de glukoz kullanımının azalması ile ek katkı sağlar.

## **Bağırsak Mikrobiyotası**

Bağırsak mikrobiyomu GDM gibi birçok metabolik hastalıklara katkıda bulunabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya çıkıyor. Bağırsak mikrobiyomu, erken doğum ve emzirme gibi erken yaşam olaylarından ve ileri yaşlarda kişinin uyguladığı diyet ve kişinin antibiyotik kullanımından etkilenebilir. Hamilelikte de olmak üzere, metabolik olarak sağlıklı ve obez bireyler arasında bağırsak mikrobiyomu sürekli olarak farklılık gösterdiği rapor edilmiştir (71).

Geçmişte, GDM 'liler ile normoglisemik gebelerin gaita bakterileri karşılaştırılmış, GDM 'li gebelerde firmicutes filumunun daha düşük bir oranda ve prevotellaceae familyasının daha yüksek bir oranda olduğu rapor edilmiştir (72). Obezitede de benzer durum gözlenmiştir (73).

Firmicutes diyetteki bitki polisakkaritlerini metabolize eder, bu durum GDM etyolojisinin bazı diyetel risk faktörlerini açıklayabilir. Kırmızı et ve hayvansal protein firmicutes düzeylerini azaltırken, lifli bitkiler firmicutes düzeylerini artırır (74). Fugmann ve arkadaşları 2015 'te beslenme düzenlemesi yaptıktan sonra da durumun değişmediğini görmüşlerdir (72). Böylece firmicutes, diyetten bağımsız olarak GDM 'nin patogeneziyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.

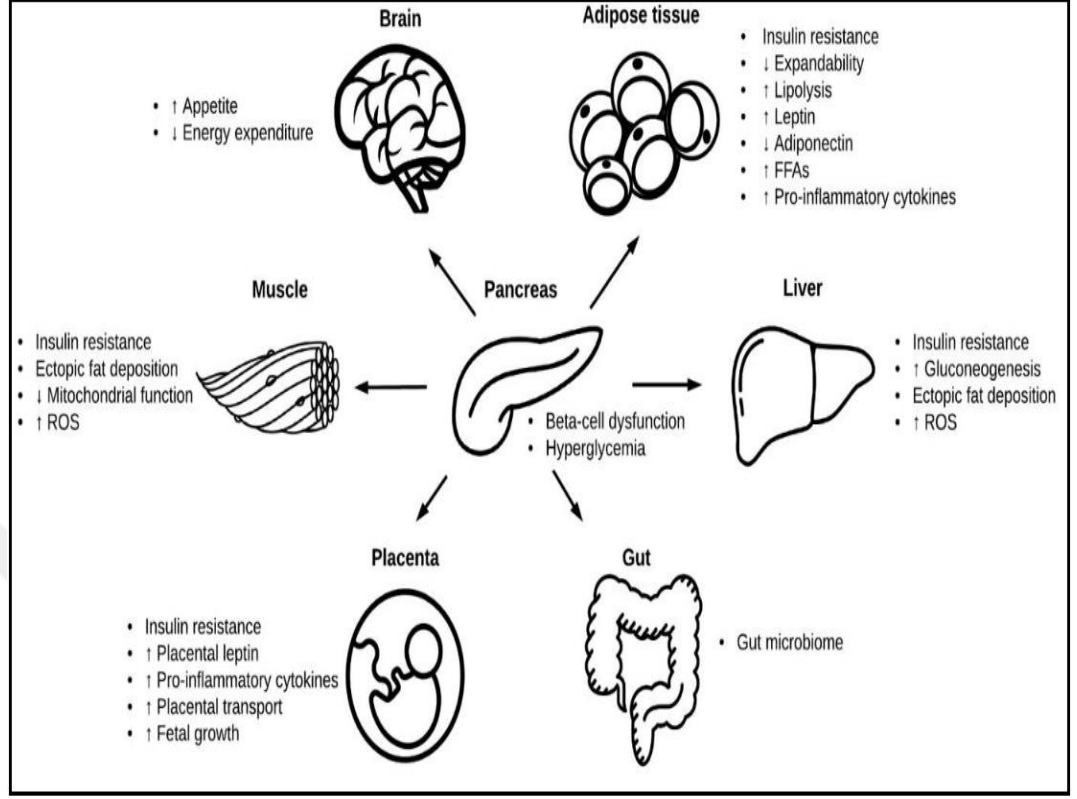
Prevotellaceae, msin parçalayıcı bakterilerdir, bağırsak geçirgenliğini artırır ve artan bağırsak geçirgenliği, inflamatuvar medyatörlerin bağırsaktan dolaşıma hareketini kolaylaştıracak sistemik insülin direncini arttırdığı düşünülmektedir (75,76). Prevotellaceae tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), T2DM (75) ve GDM (77) ile ilişkilidir.

### **Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, hücrelerdeki pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliktir ve oksidatif stres proteinlerin, lipitlerin ve DNA 'nın durumuna müdahale ederek hücrenel hasara yol açabilir ve GDM dahil birçok hastalığa neden olur (78). Hiperglisemi oksidatif stresle ilişkilidir, GDM 'de serbest radikallerin aşırı üretildiği ve serbest radikal temizleme mekanizmalarının bozulduğu rapor edilmiştir (79). Reaktif oksijenler insülin reseptör substratı-1 ve GLUT 4 üzerinden insülinle uyarılan glikoz alımını inhibe eder (80). Demir eksikliği olmayan gebeye demir vermek mitokondrideki serbest radikal olan hidroksil üretimini artırarak GDM ile ilişkilendirilebilir (81,82). Demirin aksine selenyum ve inko GDM ile ters ilişkilidir (83). Homosisteinin de oksidatif stres yoluyla GDM 'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir, homosisteine maruz kalan  $\beta$ -hücrelerinde insülin salınımı bozulur (84). Folik asit ve B vitaminleri, homosistein homeostazisi için lazımdır ve eksiklikleri GDM ile ilişkilidir (85).

### **Plasenta**

Plasenta, hormon ve sitokin salgılayarak insülin direncini artırır ve GDM olunca plasenta da hiperglisemiye maruz kalır ve glikozun, amino asitlerin ve lipitlerin plasentadan taşınmasını etkileyebilir (78). Fetüs ve plasentanın birincil enerji kaynağı glukozdur ve bu nedenle glukoz her zaman hazır bulunması gerekir, bu nedenle glukozun plasentaya taşınması için insüline gerek duyulmaz (78). Glukoz taşınması glukoz taşıyıcı protein 1 aracılığıyla gerçekleşir (86). Ama yine de , plasentada insülin reseptörü vardır ve insülin sinyali, glukozun plasental metabolizmasını etkileyebilir (87). Plasentanın glukoz alımına açık olması, annedeki hiperglisemiye duyarlı olduğu anlamına gelir ve makrozomiye doğrudan katkıda bulunur (78). GDM patofizyolojisinde yer alan organlar Şekil 1'de gösterilmiştir (45).



**Şekil 1:** GDM patofizyolojisinde yer alan organlar (45).

#### 2.1.4 Gestasyonel Diyabet Sınıflandırılması

Diyabet 4 genel kategoriye ayrılır (88), bunlar;

1- Tip 1 diyabet (yetişkinlik dönemindeki latent otoimmün diyabet de dahil olmak üzere genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan otoimmün  $\beta$  hücre tahribatı nedeniyle) (88).

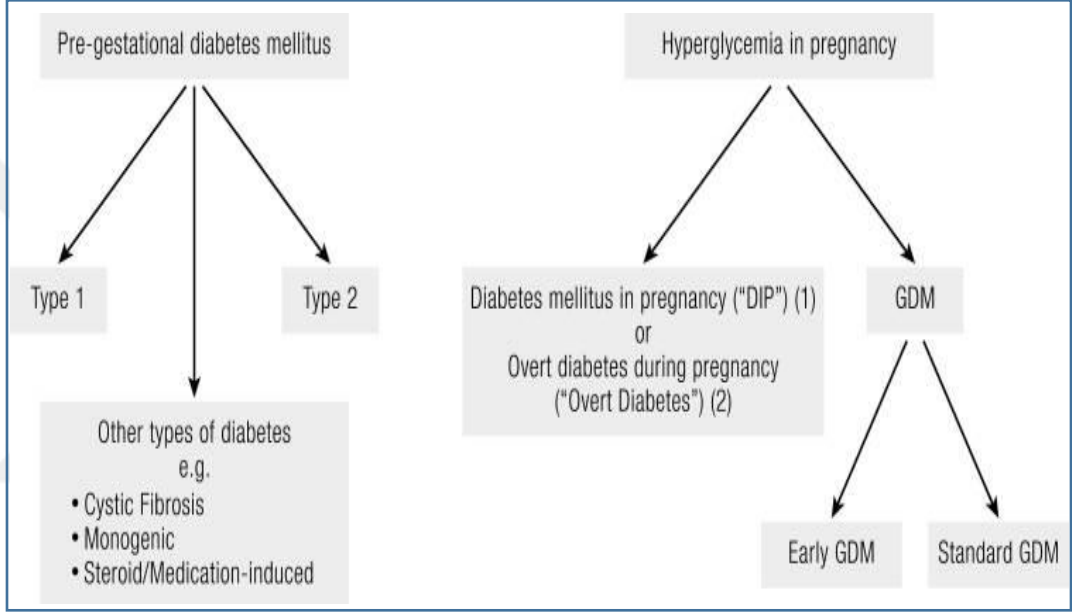
2- Tip 2 diyabet (sıklıkla insülin direnci ve metabolik sendromun arka planında, otoimmün olmayan, yeterli beta hücreli insülin sekresyonunun ilerleyici kaybı nedeniyle) (88).

3- Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet türleri, örneğin monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerde erişkinlik döneminde başlayan diyabet gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibroz ve pankreatit gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisinde veya organ nakli sonrasında olduğu gibi) (88).



4- Gestasyonel diyabet (gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde teşhis edilen ancak gebelikten önce açıkça belirgin diyabeti olmayan diyabet) (88).

Çağdaş terminoloji ve tanı kriterleri artık pregestasyonel diyabetli kadınlar ile ilk kez gebelikte tespit edilen hiperglisemisi olanlar arasında net bir ayrım yapıyor (2). Şekil 2 'de gösterilmiştir (19).



**Şekil 2:** Gebelikte hipergliseminin çağdaş terminolojisini özetleyen akış şeması (19).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), GDM 'yi "gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ilk kez teşhis edilen ve önceden bilinen tip 1 veya tip 2 diyabeti olmayan hastalık" olarak resmi bir şekilde sınıflandırır (89).

GDM tanısı için tam eşik değeri, kullanılan kriterlere bağlıdır ve şimdiye kadar doktorlar arasında tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Amerikan Diyabet Derneği (ADA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu ve Endokrin Derneği (FIGO), GDM 'nin tanısında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) kriterlerinin kullanılmasını önermektedir (90). IADPSG kriterleri, 23 bin gebe kadının çok uluslu çok merkezli çalışması olan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes Study (HAPO) çalışmasının sonuçlarına göre geliştirilmiştir (91).

IADPSG, tüm kadınların ilk prenatal ziyaretlerinde AKŞ yapmalarını önerir (AKŞ  $\geq$  92 mg/dl GDM'nin göstergesi olarak kabul edilir) ve AKŞ  $<$  92 mg/dl olan kadınların, 24 ile 28 gestasyon haftası arasında 2 saatlik 75 gr OGTT yapmalarını önerir. Bu glisemik ayırım noktaları, diğer rehberlere göre daha düşüktür. Bu durum GDM vakalarının ve ilişkili sağlık hizmetleri maliyetlerinin belirgin bir şekilde artmasına yol açmıştır (92). Bu nedenle, IADPSG kriterlerinin yalnızca risk altındaki kadınları tarama için modifiye edilip edilmemesi konusunda doktorlar arasında çok tartışma olmuştur (yani, ileri maternal yaşta olanlar, aşırı kilolu / obez olanlar, yüksek riskli etnik gruplarda olanlar veya diyabet öyküsü olanlar). Ancak bazı çalışmalar böyle bir çabanın maliyeti önemli ölçüde azaltmayıp, önemli sayıda GDM vakasını kaçıracağını söylemektedir (93-95). Bu nedenle GDM tanısı için IADPSG kriterleri günümüzde en çok önerilen kılavuzdur.

IADPSG gebelikteki hiperglisemiye ikiye ayırır: hamilelik sırasında aşikar diyabet (açık diyabet) ve GDM (2).

WHO 'nun gebelikte hiperglisemi için ikili bir tanımı vardır ancak "aşikar diyabet" terimini "gebelikte diyabet (DIP)" ile değiştirmiştir (1).

Yüksek riskli kadınlarda erken test yapılmasına yönelik IADPSG önerisinin mantığı, DIP 'ın hamileliğin erken döneminde teşhis edilmesidir. Bunun nedeni, hamile olmayan diyabet glikoz eşiklerine göre teşhis edilen DIP 'ın, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda önceden teşhis edilmemiş diyabetin artan prevalansının yanı sıra bu derecede hiperglisemiyle ilişkili daha büyük riskin de tanınmasıdır (21,96,97). Örneğin, Fransa'da yaklaşık 5000 kadın üzerinde yapılan bir araştırma, normal glukoz toleransı olan kadınlara kıyasla DIP 'ın gebelikte hipertansif bozukluk riskinin 3,5 kat daha fazla olduğu, erken teşhis edilen DIP 'ın ise doğuştan kalp krizi riskinin arttığını ortaya çıkardı. Malformasyon (normal glukoz toleransı olan kadınlarda %7,7 'ye karşı %1,0), bu da gebelikte erken hipergliseminin bazen gebelikte mevcut olabileceğini düşündürüyor (98). Ancak DIP önceden var olan diyabetle eşanlı değildir. Avustralya'da yapılan çalışmada doğumdan sonraki 6 - 8 haftada OGTT yapılan DIP 'lı kadınların %21 'inde diyabet vardı, %38 'inde

bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı vardı ve %41 'i normal glukoz toleransı izlendi (99).

Kullanılan spesifik terminolojiye bakılmaksızın DIP, OGTT 'de daha düşük glukoz eşikleri ile tanımlanan ve tarihsel olarak orta ile geç gebelik durumu olarak kabul edilen GDM 'den farklıdır. ADA bu terminolojiyi kabul etmemiş ve GDM 'yi tanı zamanına göre tanımlamıştır, ilk trimesterde diyabet tanısı alan kadınlar tip 2 diyabet hastası olarak sınıflandırılırken, GDM daha sonraki gebelikte teşhis edilen ve tanı kriterlerini karşılamayan diyabet olarak tanımlanmaktadır (89).

Gebelikte hiperglisemiye ilişkin güncel uluslararası isimlendirme ve tanı kriterlerinin bir özeti Tablo 1 'de sunulmaktadır (19).

**Tablo 1:** Gebelikte hipergliseminin sınıflandırılması ve tanı kriterleri (19).

Organizasyon	Sonuçlar		
<b><u>IADPSG/EBCOG</u></b>			
GDM	75 g 2 saatlik OGTT Açlık glikozu 5,1-6,9 mmol/L 1 saatlik glikoz $\geq$ 10,0 mmol/L 2 saatlik glikoz 8,5-11,0 mmol/L		
Hamilelik sırasında aşikar diyabet	Açlık glikozu $\geq$ 7,0 mmol/L Rastgele glikoz $\geq$ 11,1 mmol/L* HbA1c $\geq$ %6,5		
<b><u>WHO/FIGO/ADIPS</u></b>			
GDM	75 g 2 saatlik OGTT Açlık glikozu 5,1-6,9 mmol/L 1 saatlik glikoz $\geq$ 10,0 mmol/L 2 saatlik glikoz 8,5-11,0 mmol/L		
Hamilelikte şeker hastalığı	Açlık glikozu $\geq$ 7,0 mmol/L 75 g OGTT sonrası 2 saatlik glikoz $\geq$ 11,1 mmol/L Diyabet semptom varlığında rastgele glikoz $\geq$ 11,1 mmol/L		
<b><u>ADA</u></b>			
GDM	1 adımlı strateji: 75 g 2 saatlik OGTT Açlık glikozu $\geq$ 5,1 mmol/L 1 saatlik glikoz $\geq$ 10,0 mmol/L 2 saatlik glikoz $\geq$ 8,5 mmol/L	2 adımlı strateji: 50 g 1 saatlik GCT $\geq$ 7,8 mmol/L 100 g 3 saatlik OGTT Carpenter ve Coustan veya $\neq$ Açlık glukozu $\geq$ 5,3 mmol/L	NDDG Açlık glikozu $\geq$ 5,8 mmol/L 1 saatlik glikoz $\geq$ 10,6 mmol/L 2 saatlik glikoz $\geq$ 9,2 mmol/L 3 saatlik glikoz $\geq$ 8,0 mmol/L

		1 saatlik glukoz $\geq$ 10,0 mmol/L 2 saatlik glukoz $\geq$ 8,6 mmol/L 3 saatlik glukoz $\geq$ 7,8 mmol/L	
Tip 2 diyabet	Açlık glikozu $\geq$ 7,0 mmol/L 2 saatlik glikoz $\geq$ 11,1 mmol/L, 75 g 2 saatlik OGTT sonrası rastgele glikoz $\geq$ 11,1 mmol/L, diyabet semptomu varlığında HbA1c $\geq$ %6,5		

75 gr 2 saatlik OGTT: GDM tanısı için 1 plazma glukoz seviyesinin yükselmesi yeterlidir. 100 gr 3 saatlik OGTT: GDM tanısı için en az 2 plazma glukoz seviyesinin yükselmesi gerekir. \* IADPSG, hamilelik sırasında aşikar diyabet tanısı için açlık serum kan şekeri veya HbA1c ile doğrulama yapılmasını önerir (2). ≠ Carpenter ve Coustan (39).

DIP 'li kadınları belirlemek için çoğu uluslararası kılavuz artık yüksek risk altındaki kadınlara erken doğum öncesi test yapılmasını öneriyor (1,2,89,100–104) ve bu öneri 24. gebelik haftasından önce teşhis edilen GDM veya erken GDM olarak adlandırılan, DIP eşliğinin altındaki daha hafif derecelerdeki hipergliseminin saptanmasının artmasına neden olmuştur. GDM 'li kadınlarda yapılan çalışmalar, popülasyona ve kullanılan tarama ve tanı kriterlerine bağlı olarak GDM 'nin %27 ile %66 'sının erken gebelikte tespit edilebileceğini bildirmiştir (105–109). Erken GDM için tercih edilen test yaklaşımı veya tanısal glisemik eşikler konusunda fikir birliğine varılamamıştır, IADPSG, açlık glikozunun 5,1 mmol/l ile 6,9 mmol/l (92-124 mg/dl) arasında olmasına dayanarak erken GDM tanısı konulmasını önermektedir (2). WHO, erken gebelikte GDM için IADPSG tarafından HAPO 'dan elde edilenlerle aynı tanısal OGTT glukoz eşik değerlerini önermektedir (1). Erken gebelikte GDM testi için çeşitli uluslararası kriterler Tablo 2 'de yer almıştır (19).

**Tablo 2:** Erken gebelik zamanında GDM test edilmesi için uluslararası kriterler (19).

Kurum	Erken gebelik şeker taraması	Tarama metodu	Tanı testi	Erken GDM tanısı (mmol/L)
IADPSG	Evet	Selektif gebelikte aşikâr diyabet riski olan kadınlar	Açlık glukozu	≥5.1
WHO	Belirtilmemiş		75-gr OGTT	Açlık: 5.1- 6.9 veya 1. saat ≥ 10.0 veya 2. saat 8.5-11.0
ADIPS	Evet	Selektif gebelikte hiperglisemi riski olan kadınlar	75-gr OGTT	Açlık:5.1- 6.9 veya 1. saat ≥ 10.0 veya 2. saat 8.5-11.0
ADA	Evet	Selektif tanı konmamış tip 2 diyabet için risk taşıyan kadınlar	Tek aşamalı:75-gr 2 saatlik OGTT İki aşamalı: 50-gr GYT 100-gr 3saat OGTT	Açlık:5.1-6.9 veya 1.saat ≥ 10.0 veya 2.saat 8.5-11.0 ≥7.2-7.8 Carpenter ve Coustan NDDG Açlık ≥ 5.3 ≥ 5.8 1.saat ≥ 10.0≥10.6 2.saat ≥ 8.6 ≥ 9.2 3.saat ≥ 7.8 ≥ 8.0
ACOG	Evet	Selektif tanısı konmamış tip 2 diyabet veya GDM için riskli hastalar	75-gr OGTT veya 50-gr GCT + Doğrulama testi 100-gr 3 saatlik OGTT	Açlık ≥ 7.0 veya 2.saat ≥ 11.1 ≥7.2-7.8 Carpenter and Coustan NDDG Açlık ≥ 5.3 ≥ 5.8 1.saat ≥ 10.0≥10.6 2.saat ≥ 8.6 ≥ 9.2 3.saat ≥ 7.8 ≥ 8.0
EBCOG	Evet	Gebelikte aşikâr diyabet için riskli hastalar	75-gr 2saatlik OGTT	Açlık 5.1-6.9 veya 1. saat ≥ 10.0 veya 2. saat 8.5-11.0
DDG/DGGG	Evet	Selektif gebelikte aşikâr diyabet için riskli hastalar	Rastgele plazma glukozu veya açlık glukozu veya 75-gr 2 saatlik OGTT	7.8-11.05 mmol/L ardından ikinci bir kan şekeri ölçümü veya OGTT 5.1-6.9 Açlık 5.1-6.9 veya

				1.saat $\geq$ 10.0 veya 2.saat 8.5-11.0
CNGOF	Evet	Selektif	Açlık glukozu	$\geq$ 5.1
NICE	Evet	Selektif	75-gr 2 saatlik OGTT	Açlık $\geq$ 5.6 2.saat $\geq$ 7.8
DIPSI	Evet	Üniversal	75-gr 2 saatlik OGTT	2.saat $\geq$ 7.8

### 2.1.5 Gestasyonel Diyabet Risk Faktörleri

GDM için birçok değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörü mevcuttur. GDM için en güçlü risk faktörü önceki gebelikte GDM öyküsü olmasıdır %84 oranında tekrar eder (110). Tekrarlama riski etkin kökenden büyük ölçüde etkilenir (110). GDM 'li kadınlar gebelik sonrası da T2DM için büyük risk altındadır ve 1. derece akrabalarında T2DM bulunması GDM için önemli bir risk faktörüdür (111–114). İleri anne yaşı GDM için risk faktörüdür (111). Annenin hamilelik öncesi fazla kilolu olması (VKİ 25 - 29,99 kg/m<sup>2</sup>) veya obezite (VKİ  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) GDM için önemli risk faktörüdür (111). Çaişmalar polikistik over sendromu (PCOS) ile GDM arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak bu durum annenin VKİ 'si için düzeltme yapıldıktan sonra önemli ölçüde azalmıştır (115,116). GDM için diğer risk faktörleri arasında multiparite (113,114), ikiz gebelik (117,118), geçirilmiş makrozomi (119), perinatal komplikasyon öyküsü (114), annenin gebelik yaşına göre küçük olması (114) yer almaktadır. Fiziksel hareketsizlik (111,120,121), düşük lifli, yüksek glisemik yüklü diyetler (122), daha fazla diyet yağı ve daha düşük karbonhidrat alımı (123) ve glukokortikoidler ve anti-psikotik ajanlar gibi ilaçlar (124,125). Annenin gebelik öncesi veya erken gebelik hipertansiyonu da GDM gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (126,127). GDM risk faktörleri Tablo 3 'te gösterilmiştir (128).

**Tablo 3:** GDM risk faktörleri (128).

Aşırı kilolu olmak ( $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) veya obezite ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
İleri anne yaşı (> 35 yaş)
Yüksek riskli etnik gruplardan olmak (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
Tip 2 Diyabetes Mellitus aile öyküsü
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Multiparite (gebelik haftası > 20 hafta)
Erkek fetüs
Çoğul gebelik
Genetik faktörler
Polikistik over sendromu (PCOS)
Sigara kullanımı
Psikososyal faktörler (örneğin gebelikte depresyon)
Gebelik öncesi sağlıklı beslenme faktörleri
Gebelik öncesi ve sırasında fiziksel olarak sedanter yaşam

### 2.1.6 Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tarama Yöntemleri

Gebelerde OGTT, plazma glukoz değerleri önceden normal olan veya bilinmeyen tüm kadınlara, gebeliğin 24 ve 28. haftaları arasında, en az sekiz saatlik açlıktan sonra sabah yapılmalıdır. Testten önce diyet değişikliğinden veya karbonhidratları azaltmaktan kaçınılmalıdır. Testten önce olağanüstü fiziksel efordan kaçınılmalıdır. Glukoz toleransı gün içinde değişebileceğinden test sabah saat 06:00 - 09:00 arasında yapılmalıdır. Gebe kadın glikoz solüsyonunu (300 ml suda 75 gr glikoz) 5 dakika içinde içmeli, test sırasında oturmalı (yatma pozisyonundan kaçınılmalı, gereksiz fiziksel aktivite yapmamalı) ve sigara içmemelidir (129).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 24 ile 28 hafta arası tüm gebelere 75 gr 2 saatlik OGTT ile evrensel test yapılmasını önermektedir (1,2). IADPSG ve WHO kriterlerine göre; 75 gr 2 saatlik OGTT ile GDM için tanısal plazma glukozu eşiği;

Açlık  $\geq 5,1$  mmol/l (92 mg/dl),

1.saat  $\geq 10,0$  mmol/l (180 mg/dl),

2.saat  $\geq 8,5$  mmol/l (153 mg/dl). Tanı için en az bir anormal değer gereklidir (19).

WHO ve IADPSG tavsiyelerine göre gebelikte 75 gr OGTT testi için GDM veya aşikar diyabet tanısı için eşik değerler Tablo 4 'te gösterilmiştir (2).

**Tablo 4:** WHO ve IADPSG tavsiyelerine göre gebelikte 75 gr OGTT testi için GDM veya aşikar diyabet tanısı için eşik değerler (2).

Gebelikte GDM veya aşikar diyabet tanısı için eşik değerler			
GDM'yi ve bu eşiklere eşit veya bu eşikleri aşan HAPO kohortunun kümülatif oranını teşhis etmek			
Glikoz ölçümü	Glikoz konsantrasyonu eşığı *		Eşğin üstünde (%)
	mmol/l	mg/dl	Kümülatif
APG	5.1	92	8.3
1 saatlik plazma glikozu	10.0	180	14.0
2 saatlik plazma glikozu	8.5	153	16.1

Gebelikte aşikar diyabeti teşhis etmek için	
Glisemi ölçümü	Konsensüs eşığı
APG †	$\geq 7.0$ mmol/l (126 mg/dl)
A1C ‡	$\geq 6,5$ (DCCT/UKPDS standartlaştırılmış)
Rastgele plazma glikozu	$\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) + onay †

\*GDM tanısı için 75 g OGTT'de bu değerlerin bir veya birkaçının eşit olması veya üzerinde olması gerekir.  
†Ayrıca, ilk gruptaki katılımcıların %1,7'sinin körlüğü, FPG  $>5,8$  mmol/l (105 mg/dl) veya 2 saatlik OGTT değerleri  $>11,1$  mmol/l (200 mg/dl) nedeniyle kaldırıldı; bu da toplamı %17,8.  
‡Hastanın gebelikte aşikar diyabet hastası olduğunu belirlemek için bunlardan birinin karşılanması gerekir.  
Şilk ölçüm rastgele plazma glukozu ise, gebelikte aşikar diyabetin geçici tanısı, DCCT/UKPDS standardize edilmiş bir test kullanılarak FPG veya A1C ile doğrulanmalıdır.



Gebelikte hipergliseminin güvenilir tanısı ve sınıflandırılması için klinik laboratuvarların venöz plazma veya serum glukozunu enzimatik bir yöntem kullanarak yüksek doğruluk ve hassasiyetle ölçmesi gerekir (2). Bu, preanalitik glikolizi en aza indirmek için uygun numune toplama ve işlemeyi ve uygun laboratuvar analizini içerir (130,131). Kılcal ve venöz plazma glukoz konsantrasyonları farklıdır ve birbirinin yerine kullanılamaz ve dönüşüm faktörleri eşdeğer değerleri doğru bir şekilde tahmin etmez (131). Gebelikte hiperglisemik bozuklukların saptanması ve tanısı için IADPSG konsensüs paneli tarafından önerilen iki ayrı aşama vardır (2).

Birinci aşama; daha önce gebelik dışında tanı konmamış veya tedavi edilmemiş aşikar diyabetli kadınların tespiti, bu tespit için erken test yapılması önerilir ve Tablo 5 'te gösterilmiştir (2).

**Tablo 5:** Gebelikte hiperglisemik bozuklukların tespiti ve tanısına yönelik strateji (2).

Gebelikte hiperglisemik bozuklukların tespiti ve tanısına yönelik strateji *
<b>Doğum öncesi ilk ziyaret</b>
Tüm veya yalnızca yüksek riskli kadınların hepsinde AKŞ, A1C veya rastgele plazma glukozunu ölçün;
Sonuçlar aşikar diyabeti gösteriyorsa <a href="#">Tablo 4</a> Önceden var olan diyabetin tedavisi ve takibi.
Sonuçlar aşikar diyabet tanısı koymuyorsa <a href="#">Tablo 4</a> ve açlık plazma glukozu $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl) fakat $< 7,0$ mmol/l (126 mg/dl), GDM olarak teşhis edilir.
Sonuçlar açlık plazma glukozu $< 5,1$ mmol/l (92 mg/dl), 24 ila 28 haftalık gebelikler arasında 75 g OGTT † ile GDM testi yapın.
*Gebelik öncesinde bilinen diyabeti olmayan kadınlara uygulanır. Hamilelik veya GDM sırasında aşikar diyabet tanısı alan tüm kadınlara doğum sonrası glukoz testi yapılmalıdır.
†Tüm hamile kadınlarda veya yalnızca yüksek diyabet riski gösteren özelliklere sahip kadınlarda gliseminin değerlendirilmesi için kan testi yapılması kararı, popülasyondaki anormal glikoz metabolizmasının arka plan sıklığı ve yerel koşullar temel alınarak verilecektir.
‡Panel, olağan pencere olan 24-28. gebelik haftasından önce GDM'yi teşhis etmek ve tedavi etmek için geliştirilmiş testlerin faydası olup olmadığını bilmek için yapılmış çalışmaların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır.

İkinci aşama; daha önce aşikar diyabet veya GDM olmadığı tespit edilen tüm gebelere 24 - 28. gebelik haftalarında 75 gr OGTT uygulanmasıdır ve Tablo 6 'da gösterilmiştir (2).

**Tablo 6:** 24 ile 28. gebelik haftalarında 75 gr OGTT (2).

24-28 haftalık gebelik: GDM tanısı
2 saatlik 75 g OGTT: Bu hamileliğin erken dönemlerinde yapılan testlerde daha önce aşikâr diyabet veya GDM saptanmayan tüm kadınlara gece açlığı sonrasında uygulayın
Açlık plazma glukozu $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) ise aşikâr diyabet
Bir veya daha fazla değer, burada belirtilen eşiklere eşitse veya bunları aşarsa GDM <a href="#">Tablo 4</a>
OGTT'deki tüm değerler <a href="#">Tablo4</a> te belirtilen değerlerden düşükse normaldir

### 2.1.7 Gestasyonel Diyabet Fetal ve Yenidoğan Komplikasyonları

Maternal hiperglisemi, glukoz taşıyıcı protein 1 tarafından glukozun kolaylaştırılmış difüzyonu yoluyla fetal hiperglisemiye neden olur (132). Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemi ile sonuçlanır, fetal anabolizmayı teşvik eder, aşırı fetal yağlanma ve büyümeyi hızlandırarak yüksek doğum ağırlığı (LGA) ve makrozomiye yol açar (133–141). Makrozomi ve LGA, sezaryen, doğum travması ve omuz distosisi, brakial pleksus yaralanması ve kırığı ve perinatal asfiksi gibi perinatal komplikasyon riskini artırır (8,19,112,139,142,143). Perinatal asfiksi riskinin artması, uteroda fetal ölüm, polisitemi ve hiperbilirubinemi ile ilişkilidir (8,144–146). Fetal hiperinsülinemi ayrıca neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve doğum sonrası solunum sıkıntısı sendromu gibi metabolik anormallik riskini de artrabilir (8,144). Daha şiddetli hiperglisemisi olan kadınların çocuklarında risk daha yüksek gibi görünmektedir (147). GDM ayrıca erken doğum, doğum travması, neonatal solunum sıkıntısı sendromu ve hipertrofik kardiyomiyopati riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir (8,144,148). GDM tanılı ölü doğum riski de daha fazladır (149). Uzun vadeli risklerde ise GDM tanılı kadınların çocuklarında daha sonra olumsuz kardiyometabolik sekel riskinin arttığı gösterilmiştir (150,151). GDM ile 10 ila 14 yaş arasındaki çocuklarda glukoz düzeyleri ve bozulmuş glukoz toleransı arasında pozitif bir ilişki, yavruların insülin duyarlılığı ile ise ters bir ilişki gözlemlendi (152). Annedeki OGTT glikoz düzeylerinin artan kategorileri genelinde çocuklukta obezite sıklığının ve yağlanma ölçümlerinin de daha yüksek olduğu kaydedildi (152).

## 2.1.8 Gestasyonel Diyabet Maternal Komplikasyonları

IADPSG öncesi tanı kriterlerine göre GDM tanısı alan kadınlar, gelecekteki gebeliklerinde GDM açısından yüksek risk altındadır ve bildirilen nüks oranları %30 ile %84 'tür (110). GDM tanısı aynı zamanda yaşam boyu tip 2 diyabet riskinin 20 kata kadar artmasıyla da ilişkilidir (153,154).

GDM tanılı kadınlar, normal doğum ve sezaryen (8,155–158) dahil olmak üzere obstetrik müdahaleler ve fetal makrozomi ve polihidramniyosla ilişkili olan perineal laserasyonlar ve uterus rüptürü gibi doğumla ilişkili komplikasyonlar (159) açısından yüksek risk altındadır. GDM obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir (154,160–162). Çalışmalar aynı zamanda GDM olmayan kadınlara kıyasla önceden GDM 'si olan kadınlarda %26 daha fazla hipertansiyon riski ve %43 daha fazla miyokard enfarktüsü veya felç riskini bildirmektedir (163,164).

HAPO ve diğer çalışmalarda gösterildiği gibi, GDM 'li kadınlarda gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi riski de yüksektir (165–167).

Diyabet ve mikrovasküler hastalık arasındaki ilişkiye uygun olarak, glukoz metabolizmasındaki anormallikler trofoblast istilasını etkileyerek plasentasyonda bozulmaya ve preeklampsi riskinin artmasına neden olur (168). Mekanizma muhtemelen insülin direnci ve inflamatuvar yol aktivasyonu ile ilgilidir (169,170).

Çalışmalar yüksek glukoz konsantrasyonlarının uterus plazminojen aktivatör aktivitesini önleyerek trofoblast invazyonunu engellediğini göstermektedir (170).

GDM 'nin tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olarak önemi, yakın zamanda Amerikan Kalp Derneği dahil uluslararası kuruluşlar tarafından kabul edilmiştir (171).

Gestasyonel diyabetin anne ve yenidoğan komplikasyonları Tablo 7 'de (150,172) gösterilmiştir.

**Tablo 7:** GDM anne ve yenidoğan komplikasyonları (150,172).

Gestasyonel diyabetin anne ve yenidoğan komplikasyonları		
Komplikasyonlar	anne	Yenidoğan
Kısa vadeli	Preeklampsi Gestasyonel hipertansiyon Hidramnios İdrar yolu/vajinal enfeksiyonlar Enstrümantal doğum Sezaryen doğum Travmatik doğum/perine yırtıkları Doğum sonrası kanama Emzirmeyi başlatma ve/veya sürdürmede zorluk	Ölü doğum Yenidoğan ölümü Erken doğum Konjenital malformasyonlar Makrozomi Kardiyomiyopati Doğum travması: Omuz distosisi Kemik kırığı Brakiyal plexus yaralanması Hipoglisemi Hiperbilirubinemi Solunum sıkıntısı sendromu
Uzun vadeli	GDM'nin tekrarlaması Tip 2 diyabet Hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı Dislipidemi Kronik böbrek hastalığı	Metabolik sendrom Hiperinsülinemi Çocukluk çağı obezitesi Aşırı karın yağlanması Yüksek kan basıncı Olası erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık Olası dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu Otizm spektrum bozukluğu

### 2.1.9 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Yönetimi ve Tedavisi

GDM tanısı alan bir hastanın optimal yönetimine yönelik yaklaşım multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu, hastanın kan şekeri düzeylerini kendi kendine izlemesini, diyet değişikliklerini ve beslenmeyi izlemeyi, yaşam tarzı değişikliklerini ve annenin kilo alımı yönetimini öğretmeyi içerir (173). GDM tanısı alan hastaların %70 – 85 'e kadarı yeterli fiziksel aktivite, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilebilir (174). Hastaların %15 – 30 'unda ilaç tedavisi gerekecektir. Bu ilaçlar insülin ve oral hipoglisemik ajanları içerir.

#### Kan Şekeri İzlemi

Çoğu kuruluş evde kendi kendine günlük açlık ve tokluk parmak ucu kan şekeri ölçümü önermektedir. Bu ölçümde ADA, açlık kan şekeri < 95 mg/dl ve bir saatlik yemek sonrası kan şekeri < 140 mg/dl veya iki saatlik yemek sonrası kan şekeri < 120 mg/dl olmasıdır (173).

## **Diyet**

Hastayla diyet konusu tartışılmalıdır ve diyet konusunda eğitimli bir uzman diyet değişiklikleri için danışmanlık yapılmalıdır. Günde üç öğün ve iki ara öğün tüketmesi gibi, diyet uzmanı hastaya uygun diyet listesi geliştirmelidir. Hastanın sevdiği ve uygulayabileceği bir diyet seçilmelidir, hastaya diyetini ve kan şekeri ölçümlerini not alması tavsiye edilir (173). Literatürde düşük kalorili ve düşük glisemik indeksli diyetler, hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet (DASH diyeti- Hipertansiyonu önlemek için diyet yaklaşımları), yüksek lifli, soya bazlı diyetler, düşük karbonhidratlı, düşük doymamış yağ asitleri diyetleri gibi diyet yaklaşımları vardır (173). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), GDM hastaları için günlük kalori tahsisinin, %40 'ı karbonhidratlardan, %20 'si proteinden ve %40 'ı yağdan oluşan makro besinler arasındaki yüzelere göre dağıtıldığını öne süren 1993 tarihli bir çalışmaya atıfta bulunmaktadır (175).

## **Fiziksel Aktivite**

Normal gebelikte de GDM 'de de fiziksel aktivite önerilmektedir. Hamilelikte orta düzeyde fiziksel aktivite yapmak GDM gelişim riskini düşürür, fetal büyüme kısıtlaması olmadan makrozomi riskini düşürür, hipertansif bozukluk riskini düşürür, erken doğum riskini düşürür (176,177). Yaşam tarzı değişikliği postpartum depresyon için de iyidir (178). Haftanın 5 günü, 30 dakikalık orta yoğunlukta egzersiz önerilir, bunu yapamayan gebeler yemek sonrası 10 - 15 dakikalık yürüyüşler gibi hafif egzersiz yapmalıdır, bu da kan şekeri kontrolü üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir. Yüksek yoğunlukta egzersiz karın travması riski nedeni ile yapılmamalıdır (173).

## **Gestasyonel Diyabette Farmakoterapi**

GDM hastalarının %15 – 30 'a kadarında, tavsiye edilen yaşam tarzı değişikliği ve diyete rağmen kan şekeri kontrolü yetersiz kalır ve farmakoterapi gerekir (179). 10 - 14 günlük diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinden sonra, kan şekeri takipleri gün boyunca hiperglisemik devam ederse, farmakoterapi düşünülmelidir (173).

GDM 'de ilaç olarak insülin ve oral hipoglisemik ajanlar kullanılabilir ve GDM 'de insülin en güvenilirdir (173), çünkü insülin büyük bir moleküldür ve plasentadan geçmez (180,181). Oral hipoglisemik ajanlar arasında gebelikte kullanılabilen metformin ve gliburid (glibenklamid olarak da bilinir) gibi sülfonilürelerin bulunur. Metformin ve gliburid plasentayı geçip fetusa geçtiği gösterilmiştir (173). Oral hipoglisemik ajanlar yalnızca hastanın insülin istememesi veya insülin bulunmaması durumunda kullanılmalıdır (182). ABD 'de hem American Diabetes Association (ADA) hem de American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), GDM 'li hastalarda hipergliseminin kontrolünde ilk seçenek insülini önermektedir (173).

### **Oral Hipoglisemik Ajanlar**

Gebelikte kullanılabilen oral hipoglisemik ajanlar metformin ve gliburidin (glibenklamid olarak da bilinir) gibi sülfonilürelerin bulunur. Metformin ve gliburidin plasentayı geçip fetusa geçtiği gösterilmiştir (173). Yenidoğan uzun dönem etkileri de yeterince araştırılmamıştır. Bunların ayrıca GDM 'li kadınların yaklaşık dörtte birinde hiperglisemiyi kontrol etmede başarısız oldukları bildirilmektedir. Bu nedenlerden dolayı GDM 'de ilk seçenek olarak önerilmemektedir, sadece insülin yoksa veya hasta insülini reddeder ise verilebilir (173).

İki oral ajan karşılaştırıldığında metforminin gliburidden daha güvenli olduğu görülmektedir, gliburid neonatal hipoglisemi ve daha yüksek doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir; bu da omuz distosisi riskini ve sezaryen doğum ihtiyacını artırabilir (183,184).

Metformin dozu, glisemik kontrole bağlı olarak her gece oral olarak 500 mg veya günde iki kez 500 mg ile başlar. Hamilelik sırasında maksimum toplam günlük doz 2500 - 3000 mg 'dır ve bu, hamile olmayanlara göre daha yüksektir. Gliburid günlük olarak veya 12 saatte bir 2,5 mg ile başlatılır ve glisemik kontrole bağlı olarak kademeli olarak günde iki kez maksimum 10 mg 'a kadar artırılır (175).

Oral hipoglisemik ajanlar ile kan şekeri kontrolü sağlanama ise hastaya tekrar insülin seçeneği sunulur.

### **İnsülin**

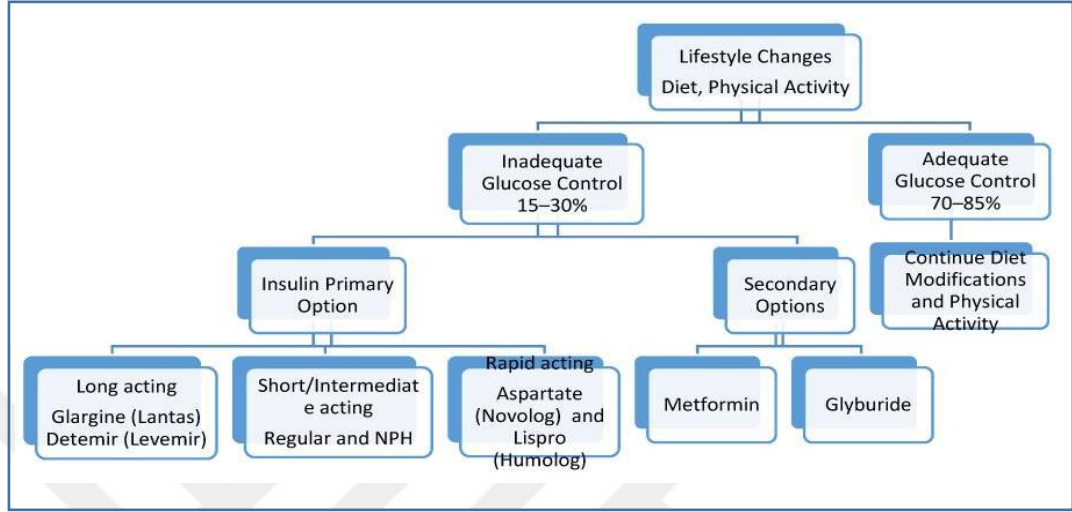
1922 'de keşfedildi ve 1946 'da orta etkili nötral protamin hagedorn (NPH) insülini tanıtıldı ve uzun süre NPH kullanıldı. Günümüzde ise mevcut olan insülin analogları arasında; hızlı etkili aspart (Novolog) ve lispro (Humalog), kısa etkili regüler insülin, orta etkili NPH insülini veya uzun etkili glarjin (Lantus) ve detemir mevcuttur (173).

İnsülin ihtiyacı 1. trimestera göre 2. ve 3. trimesterde giderek artar ve günlük insülin dozunun %40 – 50 'si bazal, %50 – 60 'ı bolus insülininden sağlanacak şekilde düzenlenmelidir (185). İnsülin dozu ve zamanlaması hastanın vücut ağırlığına, gebelik yaşına ve hipergliseminin meydana geldiği günün saatine bağlı olarak ayarlanır. İnsülin dozları bir kez başlatıldıktan sonra kan şekeri sonuçlarına, semptomatik hipoglisemiye, fiziksel aktiviteye, diyet tüketimine, enfeksiyona ve insülin kullanım uyumuna bağlı olarak gebelik boyunca sık sık düzenlenir (173).

İnsülin kullanımında ana yaklaşım, tekrarlayan hipergliseminin spesifik zamanlamasına bağlıdır. İnsülin bölünmüş dozlar halinde gün boyunca uygulanabilir veya hipergliseminin zamanlamasına bağlı olarak günlük tek doz olarak verilebilir. Sadece sabah açlığında hiperglisemi yaşayan kadınlarda NPH veya detemir gibi orta etkili insülinler yatmadan önce tek doz olarak verilebilir. Yalnızca belirli öğünlerden sonra postprandiyal hiperglisemi yaşayan kadınlarda, yemekten önce hızlı etkili insülin verilebilir. Gün boyunca hiperglisemi olursa, orta etkili veya uzun etkili + kısa etkili insülin kombinasyonu verilebilir (173). Günlük insülin miktarı toplam kilograma 0,7 - 1,0 ünite (0,7 - 1,0 ünite/kg) olmalıdır (175).

Doktor, hipoglisemi veya hiperglisemi dönemlerinden kaçınmak için hastaya evde kendi kendine ölçtüğü kan şekerlerini kayıt etmesini ve bu kayıtları polikliniğe getirmesini önerir. Doktor böylece insülin rejiminde düzenleme yapır

yapmayacağına karar verir. Gebelik diyabetinde hipergliseminin yönetimi Şekil 3 'de gösterilmiştir (173).



Şekil 3: Gebelik diyabetinde hipergliseminin yönetimi (173).

### 2.1.10 Gestasyonel Diyabette Obstetrinin Yönetimi

GDM 'de en iyi doğum zamanı karmaşıktır, anne ve fetusa ait faktörler ve glisemik kontroller doğum zamanlaması için belirleyicidir (19). GDM varlığında makrozomi ve omuz distozisi insidansı daha sık görülmektedir (186). ACOG, GDM varlığında tahmini fetal ağırlığın 4500 gr üzerinde tespit edilmesi durumunda sezaryen doğum önermektedir. Ancak ACOG 'un bu önerisi hakkında kesin bir fikir birliği sağlanmamıştır, bu nedenle doğum şekli doktorun muayene sonucuna dayalı kendi tercihine bağlıdır (187).

Mevcut kılavuzlar, yalnızca diyetle tedavi edilen düşük riskli GDM 'li kadınlarda 40 + 6 haftalık gebelikte, tedaviyle iyi kontrol edilen GDM 'li kadınlarda 39 + 0 ila 39 + 6 haftalık gebelikte doğum yapılmasını önermektedir (188).

Kan şekeri ölçümlerinin kötü olması, sezaryenle doğum öyküsü, annede kontrol altına alınamayan ve giderek kötüleşen hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), antepartum takipte fetal yaşam belirteçlerinin bozulması, gebelik kaybı öyküsü, intrauterin ölüm öyküsü, makrozomi (tahmini fetal ağırlık (TFA)  $\geq$  4000 gr, fetal hareket kaybı, riskli plasental yerleşim, retina komplikasyonları, böbrek komplikasyonları, kardiovasküler hastalık varlığı, hastanın erken sezaryen



isteği, yenidoğan bakım yetersizliği, takibe yeterli gelemeyen hasta, antenatal kortikosteroid tedavisi, hastanın uzun mesafelere seyahat edecek olması gibi durumlarda; 39 haftadan önce doğum yapılması önerilmektedir (189).

### 2.1.11 Gestasyonel Diyabette Postpartum Yaklaşım

Postpartum dönemde GDM 'li kadınlarda T2DM gelişim riskinin, 10 yıl takip edildiğinde % 16,15 ile kontrol popülasyonunun 10 katı olduğu tahmin edilmektedir (173). Postpartum dönemde yapılacak olan insülin ve oral hipoglisemik ajanlar kesilir ve hemen sonrasında açlık ve tokluk kan şekeri ölçülür. Açlık kan şekeri  $\geq 126$  mg/dl veya tokluk kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl olması kalıcı hiperglisemi gösterir. Kalıcı hiperglisemi tespit edilen hastalara diyabetik diyetle devam etmesi ve yaşam tarzı değişikliğine devam etmesi önerilir ve insülin veya oral hipoglisemik ajan kullanmaları gerekebilir (173). Emzirme döneminde, insülin veya gliburid yenidoğan yan etki açısından güvenle kullanılabilir (190). Fakat postpartum açlık - tokluk kan şekeri ölçümü, bozulmuş glukoz toleransı olan hastaları ve T2DM 'li hastaları tespit etmekte sıklıkla başarısızdır (173).

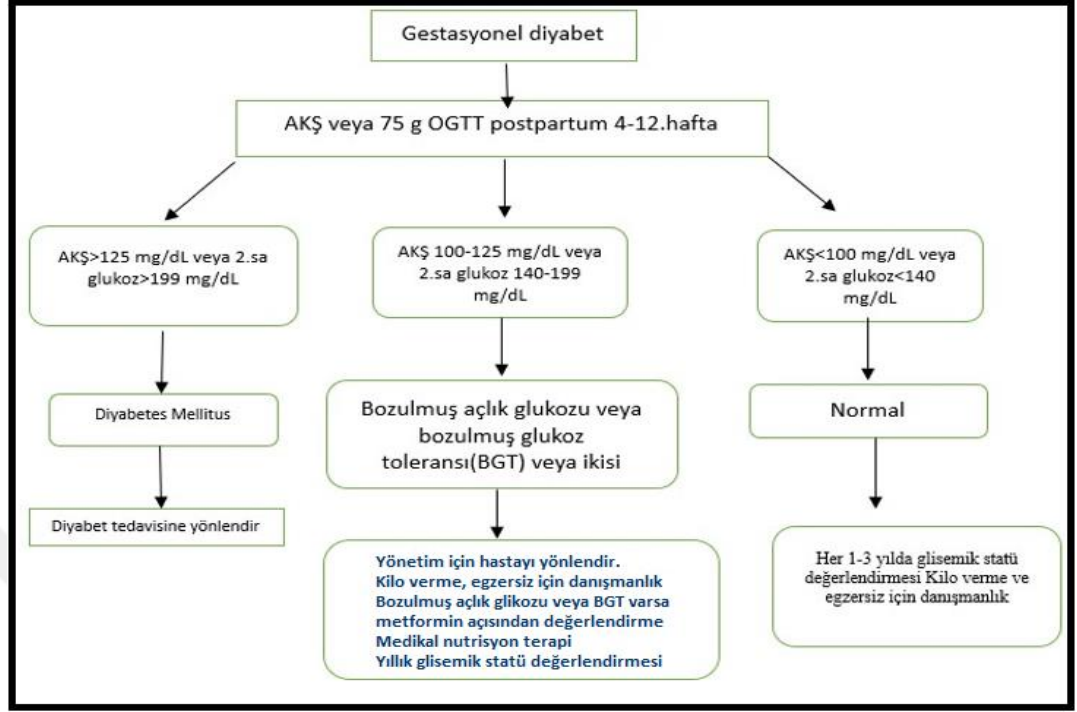
Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı, kadınların doğumdan 6 ile 12 hafta sonra 75 gr 2 saatlik OGTT yapmasını öneriyor (191).

AKŞ  $< 100$  mg/dl olması ve 75 gr 2 saatlik OGTT sonrası 2. saat kan şekeri  $< 140$  mg/dl olması normal kabul edilir (191).

AKŞ 100 - 125 mg/dl veya 75 gr 2 saatlik OGTT sonrası 2. saat kan şekeri 140 - 199 mg/dl olduğunda hastanın bozulmuş glukoz toleransı olduğuna kabul edilir (191).

AKŞ  $\geq 126$  mg/dl veya 75 gr 2 saatlik OGTT sonrası 2. saat kan şekeri  $\geq 200$  mg/dl olduğunda hastaya diyabet tanısı konur (191).

Postpartum GDM yönetim şeması Şekil 4 'de gösterilmiştir (192).



Şekil 4: Postpartum gestasyonel diabetes mellitusun yönetimi algoritması (192).

## 2.2 CARTONECTİN

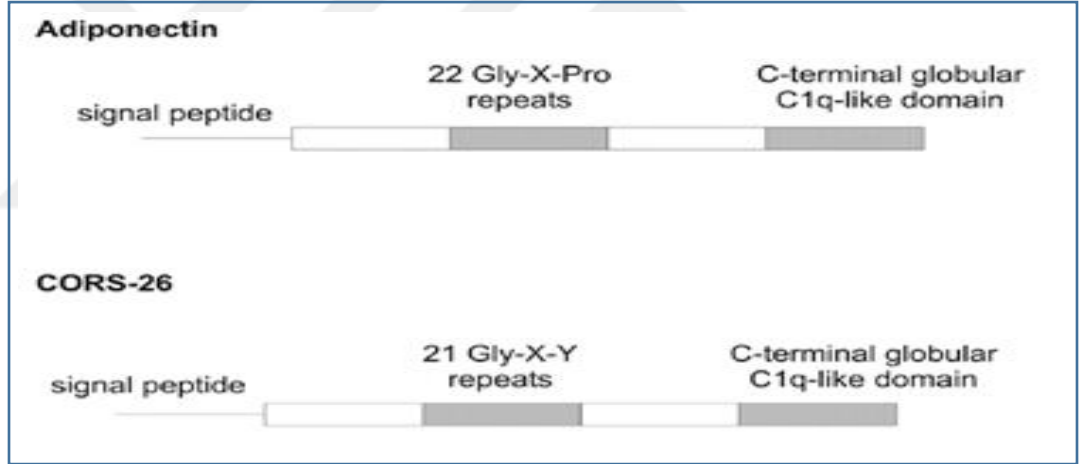
Cartonectin (CTRP3) (Cartducin) (CORS-26), C1q komplemanı/TNF ile ilişkili protein (CTRP) süper ailesinin üyesidir ve ilk olarak 2001 'de kondrojenik farklılaşmayı indüklemek için tedavi edilen C3H10T1/2 fare mezenkimal kök hücrelerinde keşfedildi (193). C1q/TNF ile ilişkili proteinler 1-10 (CTRP1 ile - 10) olarak adlandırılan (194–196), yüksek düzeyde korunmuş salgılanmış protein ailesinin keşfedilmesine yol açtı. Hem CTRP 'ler hem de adiponektin, genişleyen proteinlerin C1q/TNF süper ailesinin bir parçasıdır (197). Boyutu ve N-terminal kollajen alanındaki 23 N-terminal kollajenöz tekrarı (Gly-XY) nedeniyle orijinal olarak CORS26 (Kollajen tekrar içeren dizi 26 kDa proteini) olarak adlandırıldı (193). 2004'te Wong ve arkadaşları, CTRP3 'ü, CTRP 'ler olarak adlandırılan yüksek düzeyde korunmuş adiponektin paralogları ailesinin bir üyesi olarak tanımladı ve CORS26, CTRP3 olarak yeniden adlandırıldı (194). CTRP3 için alternatif isimler cartducin (198,199) ve cartonectindir (200,201). Cartonectin çoğunlukla yağ dokusundan salgılanan ve kanda dolaşan bir proteindir, fizyolojik fonksiyonu

endokrin mekanizmalar yoluyla gerçekleşir (17,195). Serum cartonectinin seviyeleri hayvanların cinsiyetine, hayvanların genetik geçmişine ve hayvanların metabolik durumuna göre değişir (195,196).

### 2.2.1 Cartonectin Yapısı

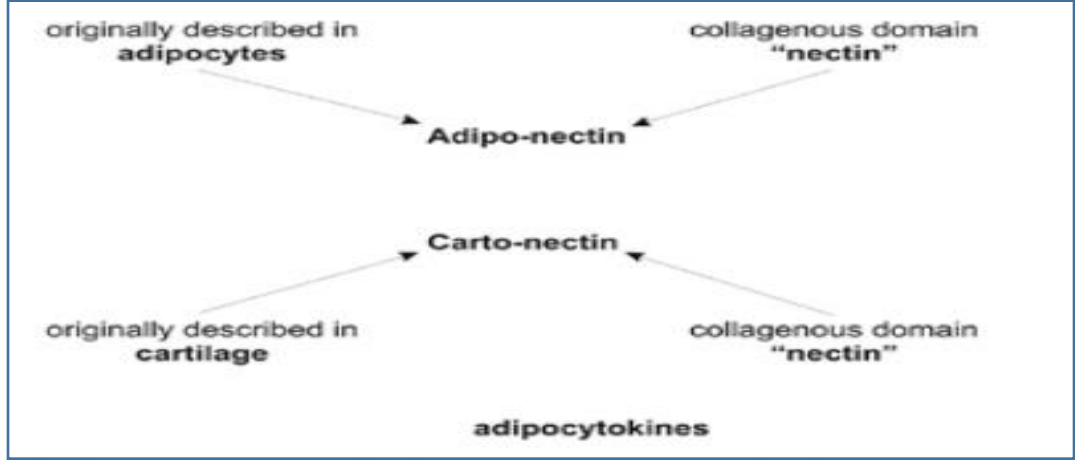
Hem cartonectin hem de adiponektin, geç adiposit farklılaşması sırasında indüklenen adiposit salgılayıcı proteinleri temsil eder.

Cartonectin 246 amino asitlik bir polipeptit dizisi, bir dizi Gly-XY tekrarı ve C-terminal küresel alanına sahiptir (194), Adiponektin ise, kısa kollajen olmayan bir N-terminal alanı ve ardından kollajen benzeri bir sekans 22 Gly-X-Pro içeren 244 amino asitten oluşur ve Şekil 5 'te gösterilmiştir (200).



**Şekil 5:** Cartonectin(CORS-26) ve adiponektinin protein yapılarının karşılaştırılması (194,200).

CORS-26, adiponektine yapısal özelliklerinin bu denli benzer olmasından dolayı cartonectin adı önerilmiştir ve Şekil 6 'da gösterilmiştir (200).



**Şekil 6:** Cartonectin ismini, yapıları birbirine oldukça benzeyen adiponectin 'den almıştır (200).

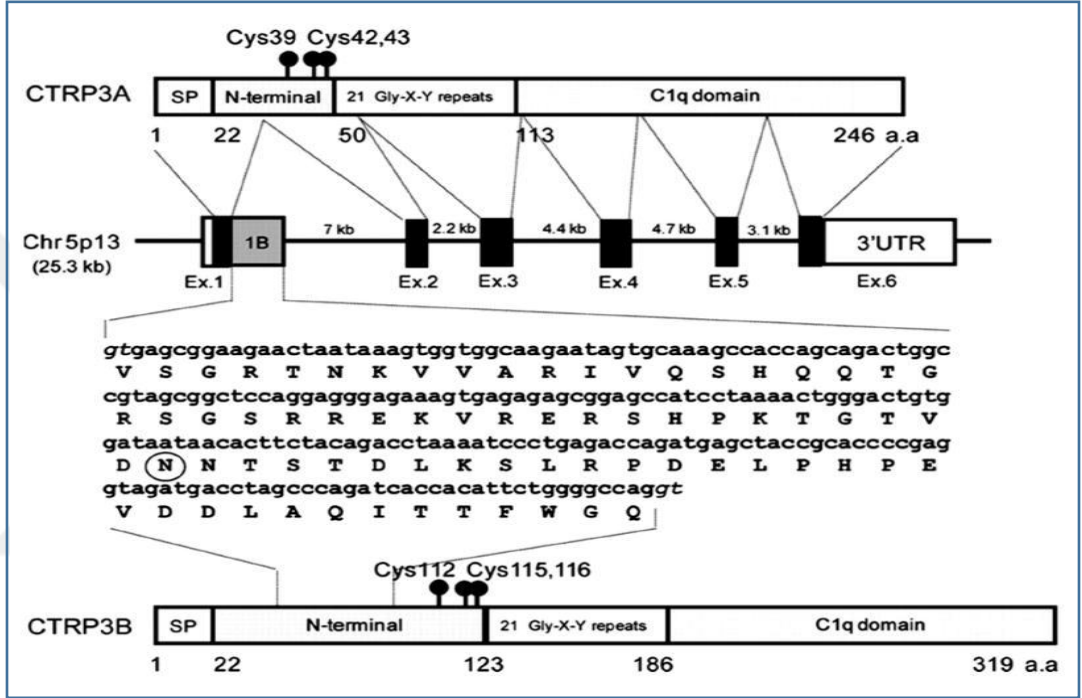
Cartonectin C1q/TNF Süper Ailesi'nde yer alır (202). C1q/TNF Süper Ailesi 'nde yer alan adipositokinler Şekil 7 'de gösterilmiştir (200).

C1q / TNF-related adipocytokines	Non - C1q / TNF-related adipocytokines
adiponectin	leptin
cartonectin (CORS-26)	resistin
others ?	adipsin
	omentin
	visfatin
	others

**Şekil 7:** Cartonectin 'in adipositokinler arasındaki konumu (200).

Cartonectinin tanımlanmış iki ekleme varyantı vardır, bunlar CTRP3A ve CTR3B'dir. CTR3B 'de; CTRP3A 'da bulunmayan orijinal birleştirme varyantı, N-bağlantılı glikozilasyon bölgesi vardır ama bunun işlevi tam olarak bilinmemektedir (17). Herşeye rağmen CTRP3A ve CTRP3B, insan serumunda tespit edilebilen ve salgılanabilen proteinlerdir. CTRP3A yalnızca fare serumunda tespit edilirken, CTRP3A ve CTRP3B fare yağ dokusunda tespit edilir (17,195). CTRP3B, CTRP3A 'a göre daha yüksek dereceli bir oligomer oluşturmadığı sürece hızla

bozulması nedeni ile tespit edilmesi zordur (17). Cartonectin diğer CTRP proteinleri veya adiponektin ile hetero-oligomerik kompleksler oluşturmadığı için kendine özgü bir yapısı vardır (194). Cartonectin ve iki ekleme varyantına genel bakış Şekil 8 'de gösterilmiştir (17).



**Şekil 8:** Cartonectin yapısına genel bakış, iki ekleme varyantı CTRP3A ve CTRP3B'nin yapısal şekli (17).

### 2.2.2 Cartonectin Eksprese Edilen Dokular

Cartonectin farklılaşmamış adipositlerde tespit edilemez ancak farklılaşmanın 4. gününde tespit edilebilirler (203). Yetişkin farelerdeki cartonectin proteinini bir adipokin olarak kabul edilir, çünkü farelerde çoğunlukla yağ dokusundan üretilir ve salgılanır (203). Ancak cartonectin aynı zamanda akciğer, böbrek, dalak, testis ve makrofajlarda da eksprese edilir; kalp, kemik, ince bağırsak, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve vasküler düz kas hücrelerinde orta derecede ekspresyon görülür (195).

### 2.2.3 Cartonectin ve Metabolizma

Cartonectin; inflamatuvar sinyali zayıflatır, adipokin salgılanmasını arttırır, proliferasyonu arttırır, hücrel farklılaşmayı arttırır ve hepatik lipid oksidasyonunu arttırır (204,205). Kemirgenlerden elde edilen rekombinant cartonectin proteini ile yapılan akut enjeksiyon, serum glukoz düzeylerini 8 saate kadar azaltır hem de insülin düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmaksızın (17). Cartonectinin kronik transgenik aşırı üretilmesinin ve salgılanmasının serum glukoz seviyeleri üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu da potansiyel bir telafi edici mekanizmanın gelişimini bize göstermektedir (17). Öte yandan, cartonectinin hem transgenik aşırı ekspresyonu hem de günlük uygulaması, yüksek yağlı diyetin neden olduğu hepatik insülin direncini ve hepatik steatozu hafifletmede etkili olmuştur (206). Tersine cartonectin molekülü hepatik trigliseridler, yüksek yağla beslenen deney farelerinde, yüksek yağla beslenen vahşi tip farelerle karşılaştırıldığında yükselmişti (207). Cartonectinin hem transgenik aşırı ekspresyonu hem de genetik silinmesi, düşük yağlı diyetle beslenen farelerde ölçülebilir metabolik etkiye yol açmadı (206,207). Yani artan lipit tüketimine yanıt olarak cartonectin molekülü, metabolizmayı düzenlemek için spesifik olarak işlev görebileceğini gösteriyor.

Cartonectin seviyelerinin obezite ve/veya T2DM ile yükseldiği (208), değişmediği (209,210) veya azaldığı raporlanmıştır (18,211–215).

Şimdiye kadar insanlar üzerinde cartonectin molekülü ile ilgili çok az deneysel çalışma yapılmıştır.

İlk çalışma 2007 'de Wurm ve arkadaşları glukoz yüklemesinden önce ve glukoz yüklemesinden 2 saat sonra serum cartonectin düzeylerini inceledi ve herhangi bir değişiklik görmedi. Ancak çalışmada cartonectin için güvenilir ELISA 'lar henüz geliştirilmemişti, cartonectin seviyelerini immünoblot yöntemiyle inceledi (216).

Ban ve arkadaşları 2014 'te ELISA ile, T2DM tanılı hastalarda serum cartonectin düzeylerinin, 2 saatlik oral glukoz yüklemesine yanıt olarak 150 ng/ml 'den 50 ng/ml 'ye azaldığını gördü (211).

Akiyama ve arkadaşları, cartonectin molekülünün endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu teşvik ettiğini gösterdi ve cartonectin molekülünün anjiyoplastiyi takiben neo-intima oluşumunda yeni bir anjiyojenik faktör olabileceğini söyledi (217).

Maeda ve arkadaşları damarı duvarında yaralanma sonrasında vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu teşvik etmede cartonectinin rol oynadığını gösterdi (218).

Yi ve arkadaşları cartonectinin kardiyο koruyucu bir adipokin olduğunu göstermiştir (16), bu durum iskemik miyokarddaki doku rejenerasyonu için çok önemli olan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler üzerindeki koruyucu etkileriyle olabilir (219).

Zhou ve arkadaşları daha yakın zamanda cartonectinin fosfatın neden olduğu düz kas vasküler kalsifikasyonunu teşvik ettiğini bildirdi (220).

Bee K Tan ve arkadaşları 2013 'te yaptığı çalışmada serum ve omental yağ doku cartonectinini, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCOS olan kadınlarda anlamlı derecede düşük bulmuştur. Ayrıca cartonectin, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, glikoz, insülin, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, trigliseritler, hs-CRP ve intima-medya kalınlığı ile önemli bir negatif ilişki göstermiştir. Cartonectin üretimi ve ortama salgılanması, kontrol insan yağ doku eksplantlarında metformin tarafından önemli ölçüde arttırıldı gösterilmiştir. PCOS 'lu kadınlarda serum ve yağ doku cartonectini daha düşüktür ve metformin tedavisi serum cartonectin düzeylerini artırır, demişlerdir (18).

Bo Ban ve arkadaşları 2014 'te yaptığı çalışmada, serum cartonectin konsantrasyonları, 2 saatlik 75 gr OGTT 'den sonra T2DM hastalarında önemli ölçüde daha düşüktü. Cartonectin, tip 2 diyabetes mellitus hastalarının erken tanısı için yeni bir molekül olabilir. Ayrıca cartonectin ve/veya dolaşımdaki cartonectin düzeylerini arttıran farmakolojik ajanlar, T2DM hastalarının tedavisinde yeni bir terapötik alanı temsil edebilir. Bu belirtilenleri daha net söyleyebilmek için daha çok bilimsel çalışmaya ihtiyaç vardır (211), demişlerdir.

Egzersizins insanda dolaşımındaki cartonectin etkilerini inceleyen yalnızca bir çalışma vardır. 2013 'te Choi ve arkadaşları (221), 76 obez Koreli kadında 3 aylık bir egzersizden (45 dakika kardiyo/20 dakika direnç 5x/hafta) sonra dolaşımındaki cartonectin seviyelerindeki değişiklikleri incelemiş. Egzersiz sonrası cartonectin düzeylerinin yaklaşık % 15 (444 - 374 ng/ml) azaldığını görmüş. Egzersiz programı bitince vücut ağırlığı ortalama % 9 azaldı, dolayısıyla cartonectin azalması egzersizden mi, vücut yağındaki azalmadan mı gerçekleştiği belli değil (221). Zayıflama olmadan yapılan egzersizin, serum cartonectin düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmadığı için bilinmemektedir.

Tan ve arkadaşları 2013 'te PCOS olanlarda cartonectin düzeylerinin kontrol deneklere göre daha düşük olduğunu görmüştür. Metformin kullanmak (günde iki kez 850 mg, 6 ay boyunca) serum cartonectin seviyesini önemli ölçüde yükseltti. Ayrıca omental dokudan cartonectin üretimi ve salgılanması, metformin tarafından önemli ölçüde arttırıldı (18).

PCOS 'lu kadınlarda serumda ve omental dokuda düşük cartonectin seviyeleri kafa karıştırıcıdır; son zamanlarda tip 2 diyabetli hastalarda plazma cartonectininin anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirildiği ve plazma cartonectini ile kardiyometabolik risk faktörleri arasında anlamlı pozitif ilişkilerin bulunduğu göz önüne alındığında, kafa karıştırıcıdır (18). Aynı araştırmacılar daha sonrasında metabolik sendromu olan çalışma grubu ve metabolik sendromu olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum cartonectininin anlamlı derecede düşük olmadığını bildirdi ve serum cartonectin seviyesinin bel çevresi, serum glukozu, kolesterol ve trigliseritler düzeyleri ile önemli ölçüde negatif ilişkili olduğunu bildirdi (215).

Cartonectin antikoru ve ELISA gelişimindeki ilerlemelerle, insanda cartonectininin glukoz düzeyleri üzerindeki etkileri yeniden incelenmelidir. Ayrıca cartonectininin lipid metabolizmasındaki potansiyel rolü nedeniyle, deneylerde akut lipid yüklemesinin dolaşımındaki cartonectin seviyeleri üzerindeki etkileri de incelenmelidir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif kohort çalışması olarak yapıldı. Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/05/2023 ve 31/07/2023 tarihleri arasında, 24 ile 28. gebelik haftaları arasındaki gebelere, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanarak yapıldı. Bu test sonucuna göre GDM tanısı alan 88 gebe ve GDM tanısı almayan (GDM dışlanan) 88 gebe olmak üzere toplam 176 gebe çalışmaya dahil edildi. GDM tanısı almış olan gebeler ile GDM tanısı almamış olan gebelerde serum cartonectin düzeyine bakmayı amaçladık.

#### 3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER ve ZAMANI

Bu çalışma prospektif kohort çalışmasıdır. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/05/2023 ve 31/07/2023 tarihleri arasında yapıldı.

#### 3.2 İNCELENECEK POPULASYON, KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ, ALT GRUPLARIN TANIMLANMASI

01/05/2023 ve 31/07/2023 tarihleri arasında, SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine gebelik takibi için başvuran, gebeliğin 24-28. haftasında olan, 18-39 yaş arasında olan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanmayan, tekiz gebeliği olan toplam 176 katılımcının oluşturduğu bu çalışmada, katılımcılara 75 gr OGTT uygulandı. OGTT sonuçlarına göre gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) tanısı alan 88 gebe “**GDM grubu**” olarak belirlendi. 75 gr OGTT uygulanan ve OGTT sonuçlarına göre normal olan(GDM dışlanan) 88 gebe “**kontrol grubu**” olarak belirlendi.

75 gr OGTT uygulanıp GDM tanısı alan toplam 88 gebeden, vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5 ile 24,9 arasında olan 44 gebe “**normal kilolu GDM grubu**” olarak alt grup belirlendi. VKİ 25 ile 29,9 arasında olan 44 gebe “**kilolu GDM grubu**” olarak alt grup belirlendi.

75 gr OGTT uygulanıp GDM tanısı almayan (GDM dışlanan) toplam 88 gebeden, VKİ 18,5 ile 24,9 arasında olan 44 gebe “**normal kilolu kontrol grubu**” olarak alt grup belirlendi. VKİ 25 ile 29,9 arasında olan 44 gebe “**kilolu kontrol grubu**” olarak alt grup belirlendi.

18 yaş altı ve 40 yaş üstü olan gebeler, çoğul gebeliği olan gebeler, çoğul başlayıp tekil devam eden gebeler, tekrarlayan abortus öyküsü olan gebeler, üremeye yardımcı tedavi yöntemleri ile gebe kalmış gebeler, pregestasyonel kronik hipertansiyonu ve pregestasyonel diyabeti olan gebeler, gebeliğinde GDM dışında gebelik ile ilişkili başka bir hastalığı çıkan gebeler, uterin anomalisi olan gebeler, hipotiroidi veya hipertiroidisi olan gebeler, bilinen vasküler hastalığı, bilinen trombofilisi, bilinen malignensisi veya otoimmün hastalığı olan gebeler, aspirin veya düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan gebeler **çalışma dışı** bırakıldı.

### **3.3 ÖRNEKLEM**

Güç analizi, örneklem büyüklüğünü belirlemek için G Power (v3.1.9.2) programı kullanıldı. Çalışmanın istatistiksel gücü, genellikle  $1-\beta$  ( $\beta$  = Tip II hata olasılığı) ile ifade edilir ve bir araştırmanın ideal olarak %80 güce sahip olması önerilir. Bu durumda, Cohen'in etki büyüklüğü katsayılarına dayanarak, iki bağımsız grup arasında gerçekleştirilecek olan analizlerin orta büyüklükte bir etkiye ( $d = 0.5$ ) sahip olacağı kabul edildi. Bu öngörüye dayanarak,  $\alpha = 0.05$  anlamlılık düzeyinde, her grupta en az 64 birey olması gerektiği hesaplanmıştır. Ancak, çalışma sürecinde potansiyel veri kayıplarını dikkate alarak, kontrol grubu için 88 katılımcı ve çalışma grubu için 88 katılımcı seçilmiştir.

### **3.4 LABARATUVAR**

Cartonectin seviyelerini araştırmak amacıyla çalışmaya dahil edilen katılımcılardan, geceden başlayarak en az 8 saat açlık sonrasında periferik venöz kan numuneleri elde edildi. 2000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin üstte kalan serum kısmı otomatik pipet yardımı ile eppendorf tüplerine aktarıldı. Her eppendorf tüpü numaralandırılarak etiketlendi ve hastenemiz biyokimya labaratuvarında  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  'de çalışma gününe kadar saklandı.

Saklanan serum örnekleri Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. ve Dış Tic. Ltd. Şti., Ataşehir, İstanbul / TÜRKİYE isimli özel biyokimya labatuvarında; CARTONECTİN / CTRP3 / COR-26 HUMAN ELİSA KİT talimatnamesine göre çalıştırıldı.

CARTONECTİN / CTRP3 / COR-26 HUMAN ELİSA KİT;

Katalog no: 201-12-6501

Sensitivite: 0,179 ng/ml

Assay range: 0.2 ng/ml → 50 ng/ml

### **3.5 ETİK İZİN**

Çalışmamız için hastanemiz SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 24/04/2023 tarihinde B.10.1.THK.4.34.H.GP.0.01/132 barkod numarası ile onay alındı (EKLER 'de belirtilmiştir).

Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılara çalışma öncesi ayrıntılı bilgilendirme yapıldı. Tüm katılımcılardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındı.

Bu çalışmamızda klinik çalışmaya katılan tüm üniteler ve elemanlar bu konuda bilgilendirildi. Protokol, "İyi Klinik Uygulamalar Klavuzu" çalışmaya katılan tüm elemanlar tarafından okunmuş olup; protokole bağlı kalarak, Helsinki Deklarasyonu son versiyonunda belirtilen etik kurallara, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamaları kaidelerine ve kişileri korumayı sağlayan sorumlu olduğumuz merkezin düzenlemelerine göre çalışacağımızı etik kurula taahhüt edildi.

### **3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler, SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları

(Ortalama, standart sapma, medyan, oran, min, maks, frekans) kullanıldı. Independent t testi parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için kullanıldı, Man Whitney U testi non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren ikiden fazla grup karşılaştırması için One Way ANOVA, non-parametrik gösteren ikiden fazla grup karşılaştırması için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkiden fazla gruplara arasındaki farklı grubun tespiti için Post Hoc testi gerçekleştirildi. Nicel veri arasındaki ilişkinin analizi için korelasyon analizi, kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanıldı ve anlamlılık bütün değerler için  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız T.C. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 01/05/2023 ve 31/07/2023 tarihleri arasında 176 katılımcıyla yapıldı.

Kontrol ve GDM grubu yaş, gebelik öncesi VKİ, örnek alındığındaki VKİ, tüm gebelikte alınan kilo, doğumdaki VKİ, gravida ve parite açısından benzerdi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Kontrol ve GDM Gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 88)	GDM Grubu (n = 88)	p
	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	
Yaş	28,7 $\pm$ 4,7 28 (18 - 39)	30,6 $\pm$ 5,79 30 (18 - 39)	,097 <sup>b</sup>
Gebelik Öncesi VKİ	23,3 $\pm$ 3 23,3 (17,3 - 26,3)	23,9 $\pm$ 2,7 23,6 (18,2 - 29,5)	,482 <sup>b</sup>
Kan Alındığında VKİ	25,3 $\pm$ 2,9 25,1 (19,4 - 29,7)	25,6 $\pm$ 2,4 25 (19,3 - 29,9)	,599 <sup>b</sup>
Tüm Gebelikte Alınan Kilo (kg)	12,3 $\pm$ 4,5 12,5 (0 - 21)	13,2 $\pm$ 5 13 (3 - 30)	,461 <sup>b</sup>
Doğumda VKİ	28,3 $\pm$ 3 28 (22,2 - 36,2)	28,9 $\pm$ 2,9 29 (22,6 - 40,4)	,154 <sup>a</sup>
Gravida	2,3 $\pm$ 1,5 2 (1 - 8)	2,3 $\pm$ 1,5 2 (1 - 7)	,748 <sup>b</sup>
Parite	n (%)	n (%)	
Multipar	49 (55,7)	57 (64,8)	,218 <sup>c</sup>
Nullipar	39 (44,3)	31 (35,2)	

<sup>a</sup>Independent t Test; <sup>b</sup>Mann -Whitney U Test; <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test; VKİ: vücut kitle indeksi;

GDM grubunda 75 gr OGTT açlık, 1. saat kan şekeri ve 2. saat kan şekeri düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.000$ , hepsi için). Her iki grupta fetal BPD ve feta FL ölçümü benzerken, fetal AC ve tahmini fetal ağırlık GDM grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,260$ ,  $p = 0,106$ ,  $p = 0,045$ ,  $p = 0,038$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Kontrol ve GDM Gruplarının laboratuvar ve ultrason bulgularının karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 88)	GDM Grubu (n = 88)	p
	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	
75 Gg Ogtt açlık	80,8 $\pm$ 6,3 82 (69 - 92)	91,6 $\pm$ 12,2 90 (70 - 138)	,000 <sup>b</sup>
75 Gg Ogtt 1. saat	122 $\pm$ 24,4 119 (79 - 177)	172 $\pm$ 39 180,5 (97 - 284)	,000 <sup>b</sup>
75 Gg Ogtt 2. saat	100 $\pm$ 18,7 102 (47 - 142)	149,5 $\pm$ 32,8 158 (72 - 255)	,000 <sup>b</sup>
HbA1c	4,8 $\pm$ 0,2 4,9 (4,3 - 5,7)	5,1 $\pm$ 0,3 5,1 (4,2 - 6,6)	,000 <sup>a</sup>
BPD (mm)	65,2 $\pm$ 5,2 65 (44,4 - 81,4)	66,2 $\pm$ 5,8 65,7 (47 - 79,4)	,260 <sup>a</sup>
AC (mm)	216,2 $\pm$ 18,7 215 (142 - 262)	222,4 $\pm$ 21,9 222 (146 - 272)	,045 <sup>a</sup>
FL (mm)	48,4 $\pm$ 4,2 48,3 (30,9 - 59,3)	49,5 $\pm$ 5 50,3 (32 - 60,4)	,106 <sup>a</sup>
TFA (gr)	899,3 $\pm$ 209,3 879 (288 - 1613)	974,2 $\pm$ 260,7 930,5 (328 - 1680)	,038 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Independent t Test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test; <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test; OGTT: Oral glukoz tolerans testi; Hba1C: hemoglobin a1C; BPD: Biparietal çap; AC: Karın çevresi; FL: Femur uzunluğu; TFA: Tahmini fetal ağırlık;

Kontrol ve GDM grubu doğum haftası, doğum kilosu, doğum boyu, 1. ve 5. dk APGAR skorları, fetal cinsiyet, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesine gidiş, yenidoğan hipoglisemisi açısından benzerdi ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubunda yenidoğan hiperbilirubinemi GDM grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ( $p = 0,029$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Kontrol ve GDM Gruplarının doğum bilgilerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 88)	GDM Grubu (n = 88)	p
	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	
<b>Doğum Haftası</b>	38,5 $\pm$ 1,4 39 (37 - 42)	38,4 $\pm$ 1,2 38 (37 - 41)	,340 <sup>b</sup>
<b>Doğum Kilosu (gr)</b>	3289 $\pm$ 491,3 3285 (2745 - 4100)	3417 $\pm$ 521,4 3517 (2890 - 4350)	,097 <sup>a</sup>
<b>Doğum Boyu (cm)</b>	49,2 $\pm$ 1,8 50 (47 - 52)	49,8 $\pm$ 1,8 50 (47 - 53)	,428 <sup>b</sup>
<b>1. dk APGAR</b>	7,6 $\pm$ 1 8 (5 - 9)	7,4 $\pm$ 1 8 (5 - 9)	,352 <sup>b</sup>
<b>5. dk APGAR</b>	9 $\pm$ 0,8 9 (7 - 10)	8,8 $\pm$ 1 9 (4 - 10)	,203 <sup>b</sup>
<b>Fetal Cinsiyet</b>	n(%)	n(%)	
<b>Kız</b>	36 (40,9)	43 (48,9)	,251 <sup>c</sup>
<b>Erkek</b>	52 (59,1)	45 (51,1)	
<b>Doğum Şekli</b>	n(%)	n(%)	
<b>NSD</b>	40 (45,5)	38 (43,2)	,762 <sup>c</sup>
<b>CS</b>	48 (54,6)	50 (56,8)	
<b>YDYBÜ 'ye gidiş</b> Var / Yok	26 (29,5) / 62 (70,5)	28 (31,8) / 60 (68,2)	0,870 <sup>d</sup>
<b>YD hipoglisemi</b> Var / Yok	3 (3,4) / 85 (96,6)	9 (10,2) / 79 (89,8)	0,073 <sup>d</sup>
<b>YD hiperbilirubinemi</b> Var / Yok	2 (2,3) / 86 (97,7)	9 (10,2) / 79 (89,8)	0,029 <sup>d</sup>

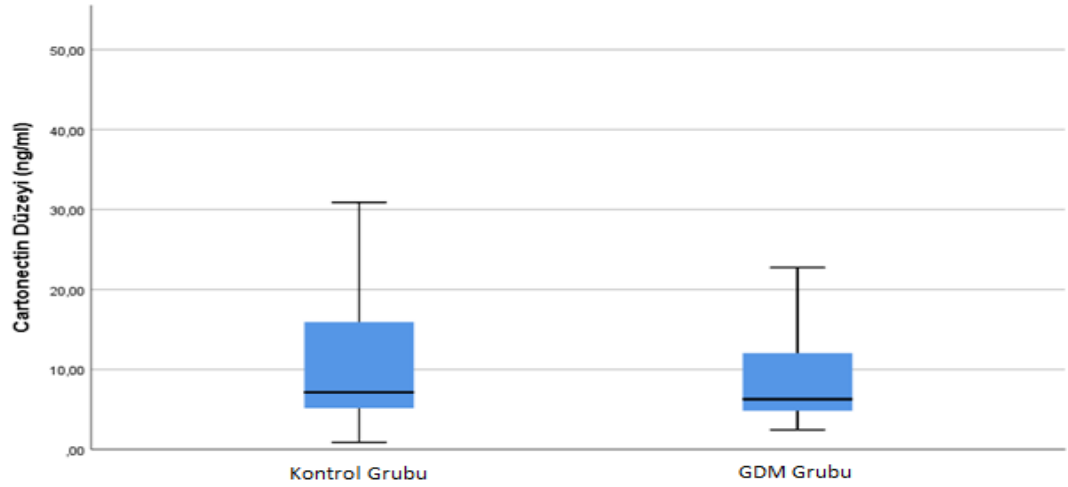
<sup>a</sup>Independent t Test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U Test; <sup>c</sup>Pearson Chi-Square Test; <sup>d</sup>Ki Kare Testi; NSD: Normal spontan doğum; CS: Sezaryen; YDYBÜ: Yeni Doğan Yoğun Bakım Ünitesi; YD: Yeni Doğan

Kontrol ve GDM grubu serum cartonectin düzeyi için kan alınan gebelik haftası ve kan alınan VKİ açısından benzerdi ( $p = 0,854$ ,  $p = 0,599$ ). GDM grubunda median cartonectin düzeyi 6,28 ng/ml olarak saptanırken, kontrol grubunda 7,13 ng/ml olarak tespit edilmiştir ( $p = 0,165$ ) (Tablo 11) (Şekil 9).

**Tablo 11:** Kontrol ve GDM Gruplarının kan alınan gebelik haftası ve cartonectin düzeylerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grup (n = 88)	GDM Grup (n = 88)	p
	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	
Kan Alındığında Gebelik Haftası	26,2 $\pm$ 1,1 26 (24 - 28)	26,2 $\pm$ 1,5 27 (24 - 28)	,854
Kan Alındığında VKİ	25,2 $\pm$ 2,9 25,1 (19,4 - 29,7)	25,5 $\pm$ 2,4 25 (19,3 - 29,9)	,599
Cartonectin (ng/ml)	13,89 $\pm$ 13,61 7,13 (0,88 - 50)	11,74 $\pm$ 12,03 6,28 (2,44 - 50)	,165

Mann-Whitney U Test; VKİ: Vücut kitle indeksi;



**Şekil 9:** Kontrol ve GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği.

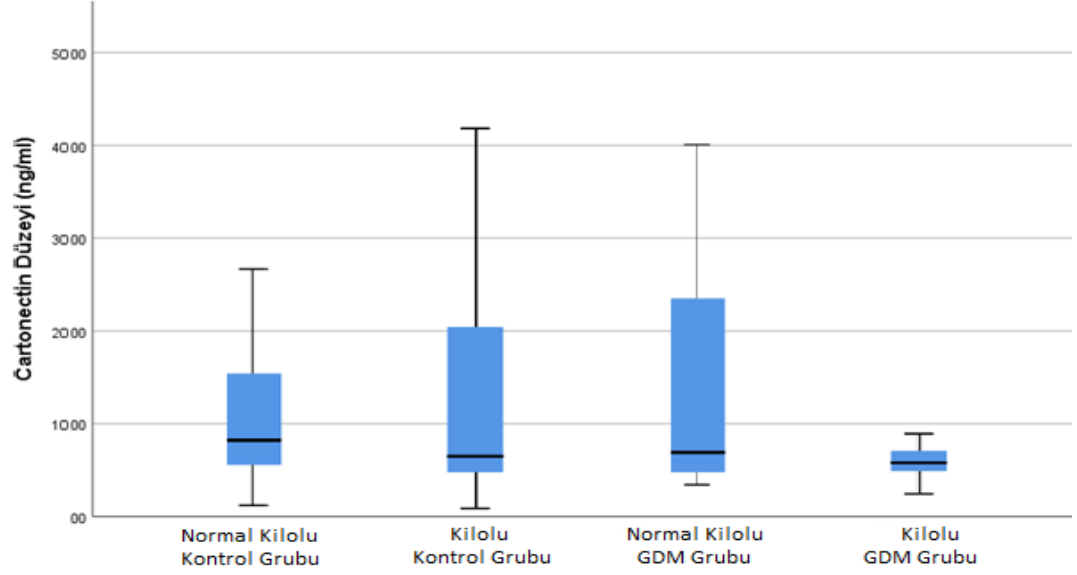


Kontrol ve GDM grupları katılımcıları VKİ 'lerine göre normal kilolu ( $18,5 \leq \text{VKİ} < 25$ ) ve kilolu ( $25 \leq \text{VKİ} < 30$ ) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Normal kilolu kontrol grubu, kilolu kontrol grubu, normal kilolu GDM grubu ve kilolu GDM grubu serum cartonectin seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Dört grup kan alınan gebelik haftası ve serum cartonectin düzeyleri açısından benzerdi ( $p = 0,803$ ,  $p = 0,235$ ). En düşük median cartonectin düzeyi kilolu GDM grubunda tespit edilirken bunu sırası ile, kilolu kontrol grubu, normal kilolu GDM grubu ve normal kilolu kontrol grubu takip etti (5,8 ng/ml, 6,5 ng/ml, 6,9 ng/ml, 8,2 ng/ml) (Tablo 12) (Şekil 10).

**Tablo 12:** Normal Kilolu Kontrol Grubu, Kilolu Kontrol Grubu, Normal Kilolu GDM Grubu ve Kilolu GDM Gruplarının serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Normal Kilolu Kontrol Grubu (n = 44)	Kilolu Kontrol Grubu (n = 44)	Normal Kilolu GDM Grubu (n = 44)	Kilolu GDM Grubu (n = 44)		
	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	Mean $\pm$ SD Median (Min - Max)	p	Post Hoc (p)
Örnek Alındığında VKİ	22,8 $\pm$ 1,6 23,3 (19,4 - 24,9)	27,7 $\pm$ 1,3 27,8 (25,3 - 29,7)	23,5 $\pm$ 1 23,8 (19,3 - 24,9)	27,6 $\pm$ 1,5 27,5 (25,2 - 29,9)	,000	2 > 1 (.000**) 2 > 3 (.000**) 4 > 1 (.000**) 4 > 3 (.000**)
Örnek Alındığında Gebelik Haftası	26,2 $\pm$ 1,2 26 (24 - 28)	26,3 $\pm$ 1,1 26 (24 - 28)	26,4 $\pm$ 1,5 27 (24 - 28)	26,1 $\pm$ 1,4 26 (24 - 28)	0,803	
Cartonectin (ng/ml)	13,59 $\pm$ 13,15 8,2 (1,2 - 50)	14,2 $\pm$ 14,2 6,5 (0,88 - 50)	13,4 $\pm$ 11,71 6,9 (3,43 - 40,09)	10,09 $\pm$ 12,25 5,8 (2,44 - 50)	0,235	

Kruskal Wallis Test; VKİ: Vücut kitle indeksi;



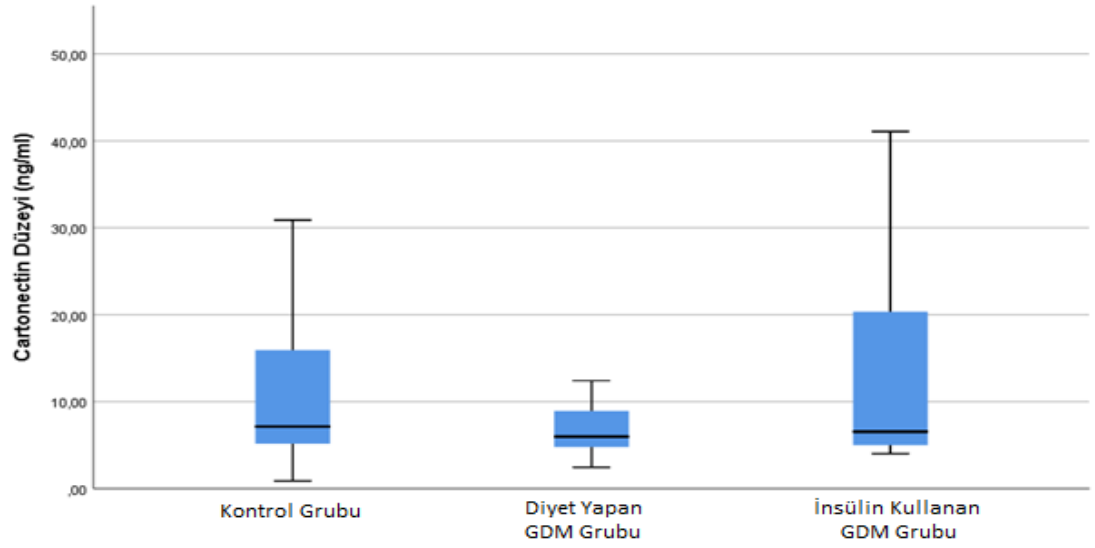
**Şekil 10:** Normal Kilolu Kontrol Grubu, Kilolu Kontrol Grubu, Normal Kilolu GDM Grubu ve Kilolu GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği.

GDM grubu kan glukoz regülasyonu için sadece diyet yapan grup ve insülin kullanan grup olmak üzere iki subgruba ayrılıp kontrol grubu ile serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Kontrol grubu, diyetle regüle GDM grubu ve insülin kullanan GDM grubu kan alındığında gebelik haftası, kan alınan VKİ ve serum cartonectin düzeyleri açısından benzerdi ( $p = 0,669$ ,  $p = 0,549$ ,  $p = 0,247$ , sırasıyla). İnsülin kullanan GDM grubunda median serum cartonectin konsantrasyonu 6,54 ng/ml olarak tespit edilirken, diyetle regüle GDM grubunda 5,97 ng/ml olarak tespit edildi (Tablo 13) (Şekil 11).

**Tablo 13:** Kontrol Grubu, Diyet Yapan GDM Grubu ve İnsülin Kullanan GDM Gruplarının serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırılması.

	Kontrol Grubu (n = 88)	Diyet Yapan GDM Grubu (n = 73)	İnsülin Kullanan GDM Grubu (n = 15)	
	Mean ± SD Median (Min - Max)	Mean ± SD Median (Min - Max)	Mean ± SD Median (Min - Max)	P
Kan Alındığında Gebelik Haftası	26,2 ± 1,1 26 (24 - 28)	26,2 ± 1,5 27 (24 - 28)	26,4 ± 1,2 27 (25 - 28)	0,669
Kan Alındığında VKİ	25,2 ± 2,9 25,1 (19,4 - 29,7)	25,4 ± 2,3 24,7 (21,8 - 29,7)	26 ± 3 25,9 (19,3 - 29,9)	0,549
Cartonectin (ng/ml)	13,89 ± 13,61 7,13 (0,88 - 50)	11,32 ± 11,96 5,97 (2,44 - 50)	13,78 ± 12,59 6,54 (4,01 - 41,08)	0,247

Kruskal Wallis Test; VKİ: Vücut kitle indeksi;



**Şekil 11:** Kontrol Grubu, Diyet Yapan GDM Grubu ve İnsülin Kullanan GDM Gruplarının serum cartonectin düzeylerinin plot box grafiği.

Spearman korelasyon analizi yapılarak GDM ile ilişkili parametreler ile serum cartonectin düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. Serum cartonectin düzeyi ile gebe yaşı ( $r: -0,340$ ,  $p = 0,000$ ), gravida ( $r: -0,270$ ,  $p = 0,000$ ) ve 75 gr OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri ( $r: -0,175$ ,  $p = 0,020$ ) arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Serum cartonectin düzeyleri ile gebelik öncesi VKİ, cartonectin için kan alındığındaki VKİ, tüm gebelik boyunca alınan kilo,

doğumdaki VKİ, gravida, fetal AC ve FL, TFA, doğum haftası, yenidoğan boyu ve kilosu, 75 gr OGTT açlık ve 75 gr OGTT 2. saat kan glukoz düzeyi, HbA1c ve yenidoğanın doğum kilosu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 14)

**Tablo 14:** Serum cartonectin konsantrasyonları ile GDM ile ilişkili parametreler arasındaki korelasyon tablosu.

	Cartonectin Düzeyi	
	r	P
Yaş	-0,34	,000**
Gebelik Öncesi VKİ	-0,12	0,113
Kan Alındığında VKİ	-0,082	0,28
Tüm Gebelikte Alınan Kilo (kg)	0,111	0,143
Doğumda VKİ	-0,071	0,347
Gravida	-0,27	,000**
BPD (mm)	0,02	0,788
AC (mm)	-0,03	0,69
FL (mm)	0,01	0,892
TFA (gr)	0,008	0,914
Doğum Haftası	-0,041	0,586
Doğum Kilosu (kg)	-0,096	0,083
Doğum Boyu (cm)	-0,014	0,85
75 gr Ogtt açlık	-0,112	0,137
75 gr Ogtt 1. saat	-0,175	,020**
75 gr Ogtt 2. saat	-0,125	0,098
HbA1c	-0,131	0,083

Spearman Korelasyon; VKİ: Vücut kitle indeksi; Hba1C: Hemoglobin a1C; OGTT: Oral glukoz tolerans testi; BPD: Biparietal çap; AC: Karın çevresi; FL: Femur uzunluğu; TFA: Tahmini fetal ağırlık;

## 5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada GDM tanısı almış gebeler ile GDM tanısı olmayan sağlıklı gebelerde 24 ile 28. gebelik haftaları arasında maternal serumda cartonectin düzeylerini karşılaştırdık. GDM grubu ile kontrol grubu arasından serum cartonectin seviyeleri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Ayrıca her iki grup VKİ 'ne göre normal VKİ ve kilolu olmak üzere 2 subgruba ayrılıp, toplam 4 grup serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da yine anlamlı bir fark gösterilemedi. GDM grubu serum glukoz regülasyonu için sadece diyet yapan grup ve insülin kullanan grup olarak 2 subgruba ayrıldı ve kontrol grubu ile serum cartonectin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Yine bu üç grup arasında da serum cartonectin düzeyleri arasından anlamlı bir fark gösterilemedi.

Cartonectin ve glukoz metabolizması ile ilgili ilk in vivo çalışma Wurm ve arkadaşları tarafından 2007 'de yapıldı. Glikoz yüklemesinden önce ve glikoz yüklemesinden 2 saat sonra serum cartonectin düzeylerini incelendi. Glikoz yüklemesinden önce ve 2 saat sonra bakılan serum cartonectin düzeyleri benzer tespit edildi. Ancak bu çalışma, cartonectin için güvenilir ELISA 'ların geliştirilmesinden önce yapılmıştı ve cartonectin seviyelerini yalnızca immünoblot analizi yoluyla incelemiştir (216).

Ban ve arkadaşları 2014 'te yılında yeni tanı almış T2DM 'li hastalarda ve T2DM 'si olmayan sağlıklı erişkinlerde ELISA bazlı bir yöntem ile, serum cartonectin düzeylerine baktılar. Yeni tanı almış T2DM 'li hastalardaki serum cartonectin seviyeleri, T2DM tanısı dışlanan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Ayrıca T2DM 'li hastalara 75 gr oral glukoz yüklemesi yapıldı ve bunun serum cartonectin düzeylerine olan ilişkisi incelendi. T2DM 'li hastalara serum cartonectin düzeyi 75 gr oral glukoz yüklemesi sonrası yükleme öncesi düzeylerine göre anlamlı olarak azaldı (211). Bu çalışmadan farklı olarak biz kendi çalışmamızda GDM tanısı olan gebelerle GDM tanısı olmayan gebelerde serum cartonectin düzeylerini benzer bulduk.

Li ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları çalışmada GDM tanılı gebeler ile GDM tanısı olmayan gebelerde serum cartonectin düzeylerini

araştırdılar. Serum cartonectin düzeyi GDM tanılı grupta, GDM tanısı olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Daha sonra GDM tanısı olan ve GDM tanısı olmayan kontrol grupları VKİ 'lerine göre normal kilolu ve kilolu olmak üzere toplamda 4 subgruba ayrıldı. Bu 4 subgrup serum cartonectin seviyeleri açısından karşılaştırıldı. En düşük serum cartonectin seviyesi kilolu GDM grubunda tespit edildi. Bunu sırasıyla normal kilolu GDM grubu, kilolu kontrol grubu ve normal kilolu kontrol grubu takip etti (222). Bu çalışmaya benzer şekilde biz de kendi çalışmamızda GDM grubunda serum cartonectin düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olmasa da daha düşük tespit ettik. Yine bu çalışmaya benzer olarak kendi çalışmamızda VKİ 'ye göre yapılan subgrup analizinde ise en düşük serum cartonectin düzeyini kilolu GDM grubunda tespit ettik.

2020 yılında Yakar ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada GDM tanısı almış gebelerin serum cartonectin düzeylerini GDM tanısı olmayan normal gebeler ile karşılaştırdılar. Bu çalışmada GDM tanısı olan gebelerde serum cartonectin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olarak saptandı. Bu çalışmada GDM tanısı olan gebelerde serum cartonectin düzeyleri ile açlık kan glukozu, insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeyi ile negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit ettiler (223).

2020 yılında Xia ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada GDM tanısı olan hastalarda serum cartonectin düzeylerini araştırmışlardır. Serum cartonectin seviyeleri GDM tanılı grupta, GDM tanısı olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük tespit ettiler. Yine bu çalışmada yapılan pearson kolerasyon analizine göre serum cartonectin düzeyleri ile açlık plasma glukozu, açlık plasma insülini ve HOMA-IR düzeyi arasında negatif yönde kolerasyon tespit edilmiştir (224).

Fadaei ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladıkları çalışmada da GDM tanısı olan gebelerde serum cartonectin düzeyleri araştırılmıştır. Serum cartonectin seviyesi kontrol grubuna göre, GDM tanısı olan grupta anlamlı olarak daha düşük

tespit edildi. GDM tanısı olan hastalarda serum cartonectin düzeyleri ile VKİ, HOMA-IR düzeyleri ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı (225).

GDM ve serum cartonectin arasındaki ilişki inceleyen yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde biz de kendi çalışmamızda serum cartonectin düzeylerini GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda serum cartonectin ile gebe yaşı ve 75 gr OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Gruplardaki katılımcı sayısının az olması, serum cartonectin düzeylerinin sadece GDM tanısından sonra gruplarda bir kez bakılmış olması, insülin kullanımı ve diyabetik diyetin serum cartonectin düzeylerine olan etkisinin incelenmemiş olması tek merkezli olan bu çalışmanın önemli kısıtlılıklarıdır.

## 6. SONUÇ

GDM tanısı almış olan gebelerde serum cartonectin düzeylerini GDM olmayan normal sağlıklı gebelere göre istatistiksel anlamalı olmasada daha düşük tespit ettik. Literatürdeki bilgilere de dayanarak serum cartonectinin hem gebelerde hem de gebe olmayan bireylerde diabet gelişimine karşı koruyucu olduğu söylenebilir. İleride GDM taramasında serum cartonectin'in OGTT'ye alternatif olarak kullanılıp kullanılmayacağı yapılacak olan daha geniş serili çalışmalar ile ortaya çıkacaktır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract.* Mart 2014;103(3):341-63.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 01 Mart 2010;33(3):676-82.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021.* *Diabetes Care.* 01 Ocak 2021;44(Supplement\_1):S15-33.
4. Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy. Diagnosis, management, and outcome of gestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Mart 1995;24(1):103-38.
5. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *The Lancet.* Nisan 2016;387(10026):1377-96.

6. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obes Rev.* Temmuz 2015;16(7):531-46.
7. McIntyre HD, Jensen DM, Jensen RC, Kyhl HB, Jensen TK, Glintborg D, vd. Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds. *Diabetes Care.* 01 Temmuz 2018;41(7):1339-42.
8. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 08 Mayıs 2008;358(19):1991-2002.
9. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* Aralık 1991;165(6):1667-72.
10. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 01 Temmuz 2007;30(Supplement\_2):S112-9.
11. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015;36(4):399-406.
12. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 15 Mart 2021;22(6):2965.
13. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, vd. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 22 Temmuz 2006;333(7560):177.
14. Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* Nisan 2012;23(4):194-204.
15. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab.* Temmuz 2014;25(7):348-55.
16. Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X, vd. C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3, a Newly Identified Adipokine, Is a Novel Antiapoptotic, Proangiogenic, and Cardioprotective Molecule in the Ischemic Mouse Heart. *Circulation.* 26 Haziran 2012;125(25):3159-69.
17. Peterson JM, Wei Z, Wong GW. C1q/TNF-related Protein-3 (CTRP3), a Novel Adipokine That Regulates Hepatic Glucose Output. *J Biol Chem.* Aralık 2010;285(51):39691-701.
18. Tan BK, Chen J, Hu J, Amar O, Mattu HS, Adya R, vd. Metformin Increases the Novel Adipokine Cartonectin/CTRP3 in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2013;98(12):E1891-900.
19. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev.* 26 Eylül 2022;43(5):763-93.
20. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep.* Ocak 2016;16(1):7.
21. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the Reconsideration of the Definition of Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 01 Ekim 2005;28(10):2592-3.
22. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* Şubat 2014;103(2):176-85.
23. Xu T, Dainelli L, Yu K, Ma L, Silva Zolezzi I, Detzel P, vd. The short-term health and economic burden of gestational diabetes mellitus in China: a modelling study. *BMJ Open.* Aralık 2017;7(12):e018893.



24. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th bs. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [a.yer 10 Ekim 2023]. (IDF Diabetes Atlas). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
25. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, vd. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* Ocak 2022;183:109050.
26. Hadden DR, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia* [Internet]. Ağustos 1989 [a.yer 10 Ekim 2023];32(8). Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/BF00285339>
27. Johnston FE. Mothers, babies, and disease in later life. By D. J. P. Barker. London: British Medical Journal Group, 1994. 34.95£ (cloth). *Am J Hum Biol.* 1995;7(5):673-4.
28. Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J Pediatr.* Ekim 1946;29(4):455-61.
29. The Clinical Significance of Glycosuria in Pregnant Women. *Hospital (Rio J).* 05 Mart 1910;47(1231):658.
30. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
31. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1965;310:1-44.
32. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1980;646:1-80.
33. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113.
34. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* Ağustos 1973;116(7):895-900.
35. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes.* 01 Aralık 1979;28(12):1039-57.
36. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Mart 1995;48(3):331-9.
37. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1986;9(4):430-1.
38. Ferrara A, Hedderson MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care.* 01 Eylül 2002;25(9):1625-30.
39. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* Aralık 1982;144(7):768-73.
40. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin Secretion during and after Pregnancy in Patients with Gestational Diabetes Mellitus <sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2001;86(2):568-73.
41. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes.* 01 Şubat 2001;50(suppl\_1):S154.
42. DeFronzo RA. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 01 Nisan 2009;58(4):773-95.

43. Zraika S, Hull RL, Verchere CB, Clark A, Potter KJ, Fraser PE, vd. Toxic oligomers and islet beta cell death: guilty by association or convicted by circumstantial evidence? *Diabetologia*. Haziran 2010;53(6):1046-56.
44. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic  $\beta$  Cells? *Cell Metab*. Temmuz 2017;26(1):17-23.
45. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 26 Ekim 2018;19(11):3342.
46. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. Mart 2014;31(3):273-81.
47. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. *Diabetes*. 01 Mart 2008;57(3):606-13.
48. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. Eylül 2006;443(7109):289-95.
49. Thorens B. Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes*. Aralık 2008;32(S6):S62-71.
50. Cai S, Tan S, Gluckman PD, Godfrey KM, Saw SM, Teoh OH, vd. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep [Internet]*. 01 Şubat 2017 [a.yer 16 Ekim 2023];40(2). Erişim adresi: <https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsw058/2662319>
51. Facco FL, Grobman WA, Reid KJ, Parker CB, Hunter SM, Silver RM, vd. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 2017;217(4):447.e1-447.e13.
52. Fukami T, Sun X, Li T, Desai M, Ross MG. Mechanism of Programmed Obesity in Intrauterine Fetal Growth Restricted Offspring: Paradoxically Enhanced Appetite Stimulation in Fed and Fasting States. *Reprod Sci*. Nisan 2012;19(4):423-30.
53. Plagemann A, Harder T, Brunn M, Harder A, Roepke K, Wittrock-Staar M, vd. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome: Nutritionally induced alterations of POMC promoter methylation. *J Physiol*. 15 Ekim 2009;587(20):4963-76.
54. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. Ekim 2015;22(5):353-9.
55. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AYM, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med*. Eylül 1995;1(9):953-6.
56. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, vd. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab*. Kasım 2015;41(5):393-400.
57. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, vd. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*. Eylül 1997;3(9):1029-33.
58. Pérez-Pérez A, Maymó J, Gambino Y, Guadix P, Dueñas J, Varone C, vd. Activated Translation Signaling in Placenta from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Role of Leptin. *Horm Metab Res*. 05 Şubat 2013;45(06):436-42.
59. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. Mayıs 2004;89(5):2306-11.

60. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. Mart 2004;27(3):799-800.
61. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, vd. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. Kasım 2002;8(11):1288-95.
62. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular Mechanisms of Diabetes and Atherosclerosis: Role of Adiponectin. *Endocr Metab Immune Disord - Drug Targets*. 01 Mayıs 2012;12(2):118-31.
63. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, vd. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*. Haziran 2006;49(6):1292-302.
64. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Haziran 2014;2(6):488-99.
65. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental Adiponectin Gene DNA Methylation Levels Are Associated With Mothers' Blood Glucose Concentration. *Diabetes*. 01 Mayıs 2012;61(5):1272-80.
66. Burks DJ, White MF. IRS proteins and beta-cell function. *Diabetes*. 01 Şubat 2001;50(suppl\_1):S140.
67. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*. Temmuz 2011;378(9786):169-81.
68. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle triglyceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:325-46.
69. Hoy AJ, Brandon AE, Turner N, Watt MJ, Bruce CR, Cooney GJ, vd. Lipid and insulin infusion-induced skeletal muscle insulin resistance is likely due to metabolic feedback and not changes in IRS-1, Akt, or AS160 phosphorylation. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. Temmuz 2009;297(1):E67-75.
70. Patti ME, Corvera S. The Role of Mitochondria in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev*. 01 Haziran 2010;31(3):364-95.
71. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Dekker Nitert M. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*. 01 Ağustos 2016;65(8):2214-23.
72. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, vd. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep*. 17 Ağustos 2015;5(1):13212.
73. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, vd. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. Aralık 2010;59(12):3049-57.
74. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, vd. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. Ocak 2014;505(7484):559-63.
75. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, Shanthirani CS, Gokulakrishnan K, Lakshmi BS, vd. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. Mart 2014;388(1-2):203-10.
76. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*. 25 Mart 2005;307(5717):1915-20.
77. Mokkala K, Tertti K, Rönnemaa T, Vahlberg T, Laitinen K. Evaluation of serum zonulin for use as an early predictor for gestational diabetes. *Nutr Diabetes*. 20 Mart 2017;7(3):e253-e253.

78. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Mouzon SH de, Jawerbaum A. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Antioxid Redox Signal*. Aralık 2011;15(12):3061-100.
79. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, vd. Association of Oxidative Stress Biomarkers with Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women: A Case-Control Study. Hribal ML, editör. *PLOS ONE*. 27 Nisan 2015;10(4):e0126490.
80. Pessler D, Rudich A, Bashan N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*. 01 Aralık 2001;44(12):2156-64.
81. Javadian P, Alimohamadi S, Gharedaghi MH, Hantoushzadeh S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. *Acta Med Iran*. 2014;52(5):385-9.
82. Puntarulo S. Iron, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med*. Ağustos 2005;26(4-5):299-312.
83. Bo S, Lezo A, Menato G, Gallo ML, Bardelli C, Signorile A, vd. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition*. Şubat 2005;21(2):186-91.
84. Patterson S, Flatt PR, Brennan L, Newsholme P, McClenaghan NH. Detrimental actions of metabolic syndrome risk factor, homocysteine, on pancreatic beta-cell glucose metabolism and insulin secretion. *J Endocrinol*. Mayıs 2006;189(2):301-10.
85. Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther*. Haziran 2014;32(3):130-8.
86. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*. Mayıs 2010;62(5):315-33.
87. Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, vd. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia*. Ocak 2006;49(1):123-31.
88. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, vd. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 01 Ocak 2023;46(Supplement\_1):S19-40.
89. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. Ocak 2018;41(Suppl 1):S13-27.
90. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. Eylül 2017;40(9):899-909.
91. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Mart 2010;202(3):255.e1-255.e7.
92. on behalf of the DALI Core Investigator group, Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, vd. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*. Ekim 2017;60(10):1913-21.
93. Williams CB, Iqbal S, Zawacki CM, Yu D, Brown MB, Herman WH. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care*. 01 Mart 1999;22(3):418-21.
94. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, vd. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. Ocak 2000;17(1):26-32.
95. Capula C, Chiefari E, Vero A, Arcidiacono B, Iiritano S, Puccio L, vd. Gestational Diabetes Mellitus: Screening and Outcomes in Southern Italian Pregnant Women. *ISRN Endocrinol*. 05 Eylül 2013;2013:1-8.

96. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Kasım 1997;177(5):1165-71.
97. Stacey T, Tennant P, McCowan L, Mitchell E, Budd J, Li M, vd. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: a case-control study from England, UK. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Temmuz 2019;126(8):973-82.
98. Cosson E, Bentounes SA, Nachtergaele C, Berkane N, Pinto S, Sal M, vd. Prognosis Associated with Sub-Types of Hyperglycaemia in Pregnancy. *J Clin Med.* 30 Ağustos 2021;10(17):3904.
99. Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med.* Nisan 2013;30(4):468-74.
100. 2018 surveillance of diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NICE guideline NG3) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 [a.yer 11 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550982/>
101. Vambergue A. Expert consensus on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* Aralık 2010;36(6):511.
102. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Cheng AYY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Can J Diabetes.* Nisan 2013;37 Suppl 1:S1-3.
103. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, vd. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Diagnosis, Therapy and Follow-Up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 11 Temmuz 2014;122(07):395-405.
104. Seshiah V, Das AK, Balaji V, Joshi SR, Parikh MN, Gupta S, vd. Gestational diabetes mellitus--guidelines. *J Assoc Physicians India.* Ağustos 2006;54:622-8.
105. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Temmuz 2003;109(1):41-4.
106. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Şubat 2000;182(2):346-50.
107. Berkowitz GS, Roman SH, Lapinski RH, Alvarez M. Maternal characteristics, neonatal outcome, and the time of diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 1992;167(4):976-82.
108. Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA. Early gestational glucose screening and gestational diabetes. *J Reprod Med.* Eylül 1996;41(9):675-9.
109. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Constantino M, Harding AJ, vd. Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy: Evidence for Poor Pregnancy Outcomes Despite Treatment. *Diabetes Care.* 01 Ocak 2016;39(1):75-81.
110. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* Mayıs 2007;30(5):1314-9.
111. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, vd. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 01 Ekim 1997;278(13):1078-83.
112. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 02 Aralık 1999;341(23):1749-56.
113. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, vd. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract.* Kasım 2003;62(2):131-7.
114. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol.* 2008;59(5):393-7.

115. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Among Women With Diagnosed Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 01 Ağustos 2006;29(8):1915-7.
116. Mikola M. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 01 Şubat 2001;16(2):226-9.
117. Dinham GK, Henry A, Lowe SA, Nassar N, Lui K, Spear V, vd. Twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre cohort study. *Diabet Med*. Aralık 2016;33(12):1659-67.
118. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, vd. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. Ocak 2009;22(4):293-9.
119. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr*. 28 Eylül 2010;104(6):775-87.
120. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P, Sternfeld B, Manson JE, Solomon CG, vd. Physical Activity and Gestational Diabetes Mellitus among Hispanic Women. *J Womens Health*. Temmuz 2008;17(6):999-1008.
121. Mottola MF. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. Ağustos 2008;8(4):299-304.
122. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 01 Ekim 2006;29(10):2223-30.
123. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*. Ocak 2010;26(1):17-25.
124. Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, Bahtiyar MO, Luykx JJ, Rutten BPF, vd. Antipsychotic Exposure in Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 05 Haziran 2019;sbz058.
125. Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Morgan V, Snellen M. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: A multicentre study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Şubat 2020;60(1):63-9.
126. Hedderon MM, Ferrara A. High Blood Pressure Before and During Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 01 Aralık 2008;31(12):2362-7.
127. Lao T. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. *J Soc Gynecol Investig*. Şubat 2003;10(2):94-8.
128. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 11 Temmuz 2019;5(1):47.
129. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Winhofer-Stöckl Y, Bancher-Todesca D, Berger A, Repa A, vd. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. Mayıs 2019;131(S1):91-102.
130. HAPO Study Cooperative Research Group, Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: Experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Clin Trials*. Ağustos 2006;3(4):397-407.
131. Stahl M, Brandslund I, Jørgensen LGM, Petersen PH, Borch-Johnsen K, Olivarius NDF. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest*. Ocak 2002;62(2):159-66.
132. Illsley NP. CURRENT TOPIC: Glucose Transporters in the Human Placenta. *Placenta*. Ocak 2000;21(1):14-22.

133. Pedersen J. WEIGHT AND LENGTH AT BIRTH OF INFANTS OF DIABETIC MOTHERS. *Acta Endocrinol (Copenh)*. Ağustos 1954;16(4):330-42.
134. Whitelaw A. SUBCUTANEOUS FAT IN NEWBORN INFANTS OF DIABETIC MOTHERS: AN INDICATION OF QUALITY OF DIABETIC CONTROL. *The Lancet*. Ocak 1977;309(8001):15-8.
135. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, Van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Kasım 2012;97(11):3917-25.
136. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women With Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy Have Significantly Poor Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care*. 01 Eylül 2002;25(9):1619-24.
137. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol*. Ağustos 1985;66(2):158-61.
138. Jang HC, Cho NH, Min YK, Han IK, Jung KB, Metzger BE. Increased Macrosomia and Perinatal Morbidity Independent of Maternal Obesity and Advanced Age in Korean Women With GDM. *Diabetes Care*. 01 Ekim 1997;20(10):1582-8.
139. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 2005;192(4):989-97.
140. Weiss PAM, Haeusler M, Tamussino K, Haas J. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Aralık 2000;107(12):1480-5.
141. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: Determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol*. Mayıs 2003;188(5):1372-8.
142. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. Haziran 2009;200(6):672.e1-672.e4.
143. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Ocak 2008;87(2):134-45.
144. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes: the need for a common ground. *The Lancet*. Mayıs 2009;373(9677):1789-97.
145. Cetin H, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Polycythaemia in Infants of Diabetic Mothers:  $\beta$ -Hydroxybutyrate Stimulates Erythropoietic Activity. *J Int Med Res*. Haziran 2011;39(3):815-21.
146. Farrar D, Fairley L, Santorelli G, Tuffnell D, Sheldon TA, Wright J, vd. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Ekim 2015;3(10):795-804.
147. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes Nutr Metab*. Ekim 2000;13(5):257-62.
148. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, vd. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. Nisan 2017;60(4):636-44.
149. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. Nisan 2012;206(4):309.e1-309.e7.

150. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, vd. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 01 Mart 2019;42(3):381-92.
151. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, vd. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 01 Mayıs 2017;40(5):679-86.
152. on behalf of the HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group, Lowe WL, Lowe LP, Kuang A, Catalano PM, Nodzenski M, vd. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. Nisan 2019;62(4):598-610.
153. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 13 Mayıs 2020;m1361.
154. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, vd. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. Wareham NJ, editör. *PLOS Med*. 16 Ocak 2018;15(1):e1002488.
155. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 16 Haziran 2005;352(24):2477-86.
156. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, vd. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med*. Ekim 2009;361(14):1339-48.
157. Anderberg E, Källén K, Berntorp K. The impact of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome comparing different cut-off criteria for abnormal glucose tolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Aralık 2010;89(12):1532-7.
158. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. Aralık 2008;8(1):31.
159. Jastrow N, Roberge S, Gauthier RJ, Laroche L, Duperron L, Brassard N, vd. Effect of Birth Weight on Adverse Obstetric Outcomes in Vaginal Birth After Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol*. Şubat 2010;115(2):338-43.
160. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, vd. Gestational Diabetes Mellitus Increases the Risk of Cardiovascular Disease in Women With a Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 01 Eylül 2006;29(9):2078-83.
161. Gunderson EP, Chiang V, Pletcher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, vd. History of Gestational Diabetes Mellitus and Future Risk of Atherosclerosis in Mid-life: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Am Heart Assoc*. 24 Mart 2014;3(2):e000490.
162. Retnakaran R. Glucose Tolerance Status in Pregnancy: A Window to the Future Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease in Young Women. *Curr Diabetes Rev*. 01 Kasım 2009;5(4):239-44.
163. Tobias DK, Hu FB, Forman JP, Chavarro J, Zhang C. Increased Risk of Hypertension After Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 01 Temmuz 2011;34(7):1582-4.
164. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, vd. Association of History of Gestational Diabetes With Long-term Cardiovascular Disease Risk in a Large Prospective Cohort of US Women. *JAMA Intern Med*. 01 Aralık 2017;177(12):1735.
165. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. Ağustos 1998;21 Suppl 2:B161-167.



166. Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, Miedl H, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, vd. Fetal Insulin and IGF-II Contribute to Gestational Diabetes Mellitus (GDM)-Associated Up-Regulation of Membrane-Type Matrix Metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the Human Feto-Placental Endothelium. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2012;97(10):3613-21.
167. Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M, vd. ATLANTIC DIP: pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes. *Ir Med J.* Mayıs 2012;105(5 Suppl):6-9.
168. Roberts JM, Redman CWG. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *The Lancet.* Haziran 1993;341(8858):1447-51.
169. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care.* Temmuz 2007;30 Suppl 2:S120-126.
170. Belkacemi L, Lash GE, Macdonald-Goodfellow SK, Caldwell JD, Graham CH. Inhibition of Human Trophoblast Invasiveness by High Glucose Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2005;90(8):4846-51.
171. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, vd. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration With Obstetricians and Gynecologists: A Presidential Advisory From the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation* [Internet]. 12 Haziran 2018 [a.yer 12 Ekim 2023];137(24). Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000582>
172. Saravanan P, Magee LA, Banerjee A, Coleman MA, Von Dadelszen P, Denison F, vd. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Eylül 2020;8(9):793-800.
173. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.* 21 Aralık 2020;17(24):9573.
174. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* Kasım 2018;29(11):743-54.
175. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* Şubat 2018;131(2):e49-64.
176. Berghella V, Saccone G. Exercise in pregnancy! *Am J Obstet Gynecol.* Nisan 2017;216(4):335-7.
177. Ming WK, Ding W, Zhang CJP, Zhong L, Long Y, Li Z, vd. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* Aralık 2018;18(1):440.
178. Brown J, Alwan NA, West J, Brown S, McKinlay CJ, Farrar D, vd. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editör. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 04 Mayıs 2017 [a.yer 12 Ekim 2023];2017(5). Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011970.pub2>
179. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020.* *Diabetes Care.* 01 Ocak 2020;43(Supplement\_1):S183-92.
180. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Downie MR, Crowther CA. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editör. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 05 Kasım 2017 [a.yer 13 Ekim 2023]; Erişim adresi: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012037.pub2>
181. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* Haziran 2018;9(3):891-917.
182. Nguyen L, Chan SY, Teo AKK. Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects? *EBioMedicine.* Eylül 2018;35:394-404.

183. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of Glyburide with Metformin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig.* Haziran 2015;35(6):343-51.
184. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 21 Ocak 2015;350(jan21 14):h102-h102.
185. Quintanilla Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 13 Ekim 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545196/>
186. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol.* Aralık 1985;66(6):762-8.
187. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* Temmuz 2017;130(1):e17-37.
188. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol.* Nisan 2013;121(4):908-10.
189. Kalra B, Gupta Y, Kalra S. Timing of Delivery in Gestational Diabetes Mellitus: Need for Person-Centered, Shared Decision-Making. *Diabetes Ther.* Haziran 2016;7(2):169-74.
190. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, vd. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 01 Temmuz 2007;30(Supplement\_2):S251-60.
191. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA.* 13 Kasım 1996;276(18):1480-6.
192. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018.* *Diabetes Care.* 01 Ocak 2018;41(Supplement\_1):S137-43.
193. Maeda T, Abe M, Kurisu K, Jikko A, Furukawa S. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Gene, CORS26, Encoding a Putative Secretory Protein and Its Possible Involvement in Skeletal Development. *J Biol Chem.* Şubat 2001;276(5):3628-34.
194. Wong GW, Wang J, Hug C, Tsao TS, Lodish HF. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. *Proc Natl Acad Sci.* 13 Temmuz 2004;101(28):10302-7.
195. Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Revett T, Gimeno R, Lodish HF. Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR- $\gamma$  agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions. *Biochem J.* 01 Aralık 2008;416(2):161-77.
196. Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, Ge G, Spooner E, Hug C, vd. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin. *FASEB J.* Ocak 2009;23(1):241-58.
197. Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, Shrive AK, Greenhough TJ, Reid KBM, vd. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility. *Trends Immunol.* Ekim 2004;25(10):551-61.
198. Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, Maeda T. Cartducin stimulates mesenchymal chondroprogenitor cell proliferation through both extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathways. *FEBS J.* Mayıs 2006;273(10):2257-63.
199. Maeda T, Jikko A, Abe M, Yokohama-Tamaki T, Akiyama H, Furukawa S, vd. Cartducin, a paralog of Acrp30/adiponectin, is induced during chondrogenic differentiation and promotes proliferation of chondrogenic precursors and chondrocytes. *J Cell Physiol.* Şubat 2006;206(2):537-44.

200. Schäffler A, Weigert J, Neumeier M, Schölmerich J, Buechler C. Regulation and Function of Collagenous Repeat Containing Sequence of 26-kDa Protein Gene Product "Cartonectin"\*. *Obesity*. Şubat 2007;15(2):303-13.
201. Wöfling B, Buechler C, Weigert J, Neumeier M, Aslanidis C, Schölmerich J, vd. Effects of the New C1q/TNF-related Protein (CTRP-3) "Cartonectin" on the Adipocytic Secretion of Adipokines. *Obesity*. Temmuz 2008;16(7):1481-6.
202. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol*. Mart 1998;8(6):335-40.
203. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, Herfarth H, Turner I, Gay S, vd. Genomic organization, chromosomal localization and adipocytic expression of the murine gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26 kDa protein). *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Struct Expr*. Temmuz 2003;1628(1):64-70.
204. Li X, Jiang L, Yang M, Wu Y wen, Sun S xin, Sun J zhong. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes. *Endocr J*. 2014;61(12):1153-62.
205. Li Y, Ozment T, Wright GL, Peterson JM. Identification of Putative Receptors for the Novel Adipokine CTRP3 Using Ligand-Receptor Capture Technology. Ma XL, editör. *PLOS ONE*. 11 Ekim 2016;11(10):e0164593.
206. Peterson JM, Seldin MM, Wei Z, Aja S, Wong GW. CTRP3 attenuates diet-induced hepatic steatosis by regulating triglyceride metabolism. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 01 Ağustos 2013;305(3):G214-24.
207. Wolf RM, Lei X, Yang ZC, Nyandjo M, Tan SY, Wong GW. CTRP3 deficiency reduces liver size and alters IL-6 and TGFβ levels in obese mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 01 Mart 2016;310(5):E332-45.
208. Choi KM, Hwang SY, Hong HC, Yang SJ, Choi HY, Yoo HJ, vd. C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP-3) and Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Concentrations in Patients With Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 01 Kasım 2012;61(11):2932-6.
209. Flehmig G, Scholz M, Klötting N, Fasshauer M, Tönjes A, Stumvoll M, vd. Identification of Adipokine Clusters Related to Parameters of Fat Mass, Insulin Sensitivity and Inflammation. Moro C, editör. *PLoS ONE*. 26 Haziran 2014;9(6):e99785.
210. Wagner RM, Sivagnanam K, Clark WA, Peterson JM. Divergent relationship of circulating CTRP3 levels between obesity and gender: a cross-sectional study. *PeerJ*. 18 Ekim 2016;4:e2573.
211. Ban B, Bai B, Zhang M, Hu J, Ramanjaneya M, Tan BK, vd. Low Serum Cartonectin/CTRP3 Concentrations in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: In Vivo Regulation of Cartonectin by Glucose. Cui R, editör. *PLoS ONE*. 19 Kasım 2014;9(11):e112931.
212. Deng W, Li C, Zhang Y, Zhao J, Yang M, Tian M, vd. Serum C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are decreased in obesity and hypertension and are negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*. Aralık 2015;7(1):33.
213. Qu H, Deng M, Wang H, Wei H, Liu F, Wu J, vd. Plasma CTRP-3 concentrations in Chinese patients with obesity and type II diabetes negatively correlate with insulin resistance. *J Clin Lipidol*. Mayıs 2015;9(3):289-94.
214. Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, Magnuson TH, Schweitzer MA, Wong GW. Lower Circulating C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) Levels Are Associated with Obesity: A Cross-Sectional Study. Zhang Y, editör. *PLOS ONE*. 29 Temmuz 2015;10(7):e0133955.
215. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Choi DS, vd. Implication of Progranulin and C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP3) on Inflammation and Atherosclerosis in Subjects with or without Metabolic Syndrome. Federici M, editör. *PLoS ONE*. 07 Şubat 2013;8(2):e55744.

216. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Buechler C. 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*. Aralık 2007;6(1):7.
217. Akiyama H, Furukawa S, Wakisaka S, Maeda T. CTRP3/cartducin promotes proliferation and migration of endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 18 Eylül 2007;304(1-2):243-8.
218. Maeda T, Wakisaka S. CTRP3/cartducin is induced by transforming growth factor- $\beta$ 1 and promotes vascular smooth muscle cell proliferation. *Cell Biol Int*. 01 Mart 2010;34(3):261-6.
219. Hou M, Liu J, Liu F, Liu K, Yu B. C1q tumor necrosis factor-related protein-3 protects mesenchymal stem cells against hypoxia- and serum deprivation-induced apoptosis through the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *Int J Mol Med*. Ocak 2014;33(1):97-104.
220. Zhou Y, Wang JY, Feng H, Wang C, Li L, Wu D, vd. Overexpression of C1q/Tumor Necrosis Factor-Related Protein-3 Promotes Phosphate-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification Both In Vivo and In Vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mayıs 2014;34(5):1002-10.
221. Choi HY, Park JW, Lee N, Hwang SY, Cho GJ, Hong HC, vd. Effects of a Combined Aerobic and Resistance Exercise Program on C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 Levels. *Diabetes Care*. 01 Ekim 2013;36(10):3321-7.
222. Li JY, Wu GM, Hou Z, Cao YM. Expression of C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) in serum of patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Aralık 2017;21(24):5702-10.
223. Yakar B, Karakaya G, Önalın E, Gürsu MF. Serum kartonektin (CTRP-3) düzeyinin gestasyonel diyabetli ve sağlıklı gebelerde karşılaştırılması ve biyokimyasal parametreler ve insulin direnci ile ilişkisi. *Cukurova Med J*. 27 Aralık 2020;45(4):1476-81.
224. Xia L, Zhang H, Shi Q, Zhang X, Wang C, Lin G. Protective Role of CTRP3 and CTRP9 in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Lab* [Internet]. 2020 [a.yer 30 Ekim 2023];66(11/2020). Erişim adresi: <http://www.clin-lab-publications.com/article/3572>
225. Fadaei R, Goodarzi G, Yarahmadi S, Allahyari P, Fallah S, Moradi N. Circulating Levels of C1q/TNF-Related Protein 3 (CTRP3) and CTRP9 in Gestational Diabetes and Their Association with Insulin Resistance and Inflammatory Cytokines. *Lab Med*. 02 Mayıs 2023;54(3):262-9.