



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABET VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ

Dr.MUSTAFA BEHÇET DEMİRBAŞ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2016





T.C SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Prof. Dr. SEMA UÇAK BASAT

GESTASYONEL DİYABET VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ

Dr. MUSTAFA BEHÇET DEMİRBAŞ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SEMA UÇAK BASAT

İSTANBUL
2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, bilgi birikimi ve yardımları ile destek olan klinik Şefim Prof. Dr. Sema Uçak Basat'a, Başhekimimiz Doç. Dr. Kamil Özdil'e, Asistanlık yaptığım süre boyunca benden yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiren, meslek sevgisi ve sabrıyla bana örnek olan kliniğimizde çalışan tüm uzman hekimlerimize, Kliniklerinde rotasyon yaptığım ve eğitimime katkısı olan değerli klinik Şeflerine, birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin çok değerli hemşireleri ve personellerine, bana vakit ayırarak çalışmama katılan ve sabır gösteren bütün hastalarım, Maddi ve manevi her türlü desteğini bana hissettiren, her zaman yanımda olan değerli ailem ve eşim Zehra Sarıkaya'ya,

En içten dileklerle; TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Mustafa Behçet DEMİRBA

ÖZET

Giriş ve Amaç: Sarkopeni yaşlı popülasyonda sık görülen; fonksiyonel azalma, disabilite, yorgunluk, düşmeler ve mortaliteye yol açabilen bir antitedir. Yaşlanma dışında kullanmama-immobilite, malnütrisyon ve kaşeksi gibi durumlara sekonder gelişebilir. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanısı konmuş olan değişik derecelerde hiperglisemiyle sonuçlanan karbonhidrat intoleransıdır. GDM’u olanlarda perinatal mortalite, sezeryan oranları, makrozomi riski yüksek olup ayrıca doğum travması, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi diğer neonatal morbiditeler de daha fazla görülür. GDM ile sarkopeni arasında ilişkiyi irdeleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız gestasyonel diyabet ile sarkopeni arasında ilişki varlığını irdelemek, belirli risk faktörleri arasındaki bağlantıyı tespit etmektir.

Mateyal ve Metod: Bu çalışmaya gebe polikliniğe rutin takip için başvuran 24-28 haftalık gebeler alındı. Kadınların doppler ultrason ile gebe takip parametreleri, gebelik haftası tayini, kilo, boy , biyoimpedans cihazı ile kas kütlesi (kg/m²) ne bakıldı, ko-morbidite(diyabetes mellütüs, hipertansiyon,) ,sigara durumu sorgulandı. Hastalar sarkopeni varlığı biyoimpedans cihazı ile kas kütlesi ile tayin edilmeye çalışıldı, gestasyonel diyabet içinde 50 gr ve 100 gr OGGT (oral glukoz tolerans testi) sonuçlarına bakıldı. Gestasyonel diyabet tanısı için 50 gr OGTT de 1. Saat glukozun >140 olanlara 100 gr OGTT yapıldı, tanı kriteri

olarak Dünya Sağlık Örgütü gestasyonel diyabet tanı kriterleri kullanıldı.

Gebelerde sarkopeni biyoimpedans analizi referans değeri bulunmadığı için SMI(skeletal muscle index) sarkopeni indeksi alt sınırı 16 kg/m2 olarak alındı.

Bulgular: Çalışma 23 Eylül - 30 Kasım 2014 tarihleri arasında 114 gebe kadın ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin yaşları 18-42 arasında değişmekte olup ortalaması 29.58 ± 5.85 yıldır..Kadınların 19'unda (%83.3) sigara kullanımı, 37'sinde (%32.5) ko morbidite, 1'inde (%0.9) hipertansiyon, 2'sinde (%1.8) diyabet, 10'unda (%8,8) gestasyonel diyabet ve 29'unda (%25.4) sarkopeni görülmektedir. Gestasyonel diyabet görülen kadınların yaş ve kilo ortalaması, gestasyonel diyabet görülmeyen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.05$; $p < 0.01$). Gestasyonel diyabet görülen kadınların SMI indeksi ortalaması, gestasyonel diyabet görülmeyen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0.01$). Gestasyonel diyabet durumlarına göre sigara kullanımı, ko morbidite, hipertansiyon, diyabet ve sarkopeni görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p > 0.05$).

Sonuç: Biz bu çalışmada gestasyonel diyabeti olan hastalarda sarkopeni ölçütü SMI indeksinin yüksek saptadık. Bu da bize GDM ile sarkopeni arasında doğru orantılı bir ilişki olmadığını gösterdi. Sarkopeni durumlarına göre sigara kullanımı, ko morbidite, hipertansiyon ve diyabet görülme oranları arasında da ilişki bulunamadı. GDM si olan gebelerde kilo anlamlı derecede yüksek saptandı. Gestasyonel diyabeti olanlarda ko morbidite oranı GDM si olmayanlara göre daha düşüktü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Anahtar kelimeler: sarkopeni, gestasyonel diyabet, gebe, gebelik

ABSTRACT

Introduction and Aim:

Sarcopenia is a clinical condition that is seen common in elderly. It causes functional disability, fatigue and mortality. Besides the elderly, sarcopenia can be seen in young patients as a result of malnutrition, disuse-immobility and cachexia. Gestational diabetes mellitus is a kind of carbohydrate intolerance that results in hyperglycemia in different degrees and is diabetes of pregnant that begins in pregnancy. Risk of perinatal mortality, cesarean section ratios, macrosomia, birth trauma, hypoglycemia, hypocalcemia, polycythemia and hyperbilirubinemia is higher in gestational diabetic women. There isn't enough study that evaluates gestational diabetes mellitus and sarcopenia. In this study, our aim was identify the relation between sarcopenia and gestational diabetes mellitus and defining the relation with certain risk factors.

Material and Methods:

We included this study 24-28 weeks pregnant who were admitted obstetric polyclinic. We evaluated doppler ultrasonography findings to determine gestational age, weight, height, muscle index via bioimpedance device (kg/m²) and presence of co morbidities, tobacco usage of patients. The presence of sarcopenia detected via bioimpedance device measuring SMI indices. For the diagnosis of gestational diabetes mellitus, we used 50 gr and 100 gr OGTT; if 50 gr OGTT result was >140 mg/dl, we performed 100 gr OGTT. WHO diagnostic criteria were used for the diagnosis. Because there isn't sarcopenia SMI reference value for pregnant

women , we regarded SMI index cut off point as 16 kg/m².

Results:

The study was conducted to 114 pregnant women at 24 september – 30 november 2014. The age of the patients were between 18 and 42, the average age was 29.58±5.85 year. 19 of women(83.3%) used tobacco, 37 (32.5%) had co morbidity , 1 had hypertension(0.9%), 2 had diabetes mellitus(1.8%),10 had gestational diabetes mellitus(8.8%) and 29 had sarcopenia(25.4 %). Gestational diabetic patients' age and weight average is higher than non gestational diabetic women ($p<0.05$). Gestational diabetic women's SMI average was higher than non diabetic pregnant ($p<0.01$). According to gestational diabetic situation, there was no relation between smoking , co morbidity, hypertension, diabetes and sarcopenia ($p>0.05$).

Conclusion:

In this study we showed that SMI index of gestational diabetics is higher than non gestational diabetics. This means there are no direct relation between sarcopenia and gestational diabetes mellitus. According to sarcopenia presence , there were no relation in between smoking, co morbidity, hypertension and diabetes . The weight of gestational diabetic women was higher than non diabetics. In terms of co morbidities, gestational diabetes had less co morbidities but this was not statistically significant($p>0.05$)

Key words: sarcopenia, gestational diabetes, pregnant, pregnancy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	X
TABLO LİSTESİ.....	XI
ŞEKİL LİSTESİ.....	XII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Sarkopeni tanımı.....	2
2.1 Sarkopeni değerlendirme ve evreleri.....	4
2.3 Sarkopeni mekanizmaları.....	5
2.4 Sarkopeni tanısı.....	8
2.5 Sarkopeni tedavi.....	14
2.5.1 Egzersiz ve fiziksel aktivite.....	15
2.5.2 Nutrisyonel destek tedavisi.....	17
2.5.3 Hormonal tedaviler.....	19
2.6 Gestasyonel diyabet.....	21
2.6.1 Patofizyoloji.....	22
2.6.2 Prevelans.....	22
2.6.3 Fetal ve maternal etkileri.....	23
2.6.4 Risk faktörleri.....	25
2.6.5. Tedavi.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	40
7.KAYNAKLAR.....	41

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABC	: Ageing and Body Composition
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzi
BÇ (CC)	: Baldır çevresi
BİA	: Biyoimpedans analizi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DEXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyometre
DHEAs	: Dehidroepiandrosteron sülfat,
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EPIDOS	: Epidémiologie de l'Ostéoporose
ESG	: El Sıkma Gücü
EWGSOP	: European Working Group on Sarcopenia in Older People (Avrupa Yaşlı Bireylerde Sarkopeni Çalışma Grubu)
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GH	: Büyüme hormonu,
GYH	: Genel Yürüme Hızı
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-6	: Interlökin ()
İLSIRENTE	: Aging and Longevity Study in the Sirente Geographic Area
İKİ (SMI)	: İskelet Kas İndeksi (Skeletal Muscle Index)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KSOS	: Korean Sarcopenic Obesity Study
m/sn	: metre/saniye
MND	: Mini nütrisyonel değerlendirme
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHANES III	: National Health And Nutrition Examination Survey
RSMI	: Relative skeletal muscle index
SDBK	: Serum Demir Bağlama Kapasitesi
SFPB	: Kısa fiziksel performans bataryası
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
ÜOKÇ (MUAC)	: Üst orta kol çevresi
VKG	: Vücut kütle indeksi
WHAS	: Women's Health and Aging Study
ZKYT	: Zamanlı Kalk Yürü Testi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Sarkopeni kategorileri

Tablo 2 : Sarkopeni risk faktörleri

Tablo 3: Kas kütlesi gücü ve fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testler

Tablo 4: Sarkopeni Tanısı, ölçülebilen değişkenler ve and cut-off noktaları

Tablo 5: GDM'nin fetüs, yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

Tablo 6: GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

Tablo 7: Aşık tip 2 diyabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo 8: Oral glukoz tolerans testi ile GDM tanı kriterleri

Tablo 9: GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Yaşlı bireyler için EWGSOP nin önerdiği sarkopeni algoritması



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sarkopeni yaşlı popülasyonda sık görülen; fonksiyonel azalma, disabilite, yorgunluk, düşmeler ve mortaliteye yol açabilen bir antitedir. Tanımı konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte hem kas kütlesi ve kuvveti, hem de fiziksel fonksiyonu kapsayan bir tanımlamanın gerekliliği kabul görmüştür. Sarkopeni aktivite ve nutrisyonun azalması, kronik hastalık durumları, romatolojik sorunlar, inflamasyon, yüksek düzeylerde salınan inflamatuvar sitokinler, hormon seviyelerinde yaşa bağlı değişimler, nöromusküler bileşke sayısında düşüş, mitokondrilerdeki yaşla ilişkili değişiklikler, apoptozis ve anjiotensin sistemindeki aktivasyonun etyolojisinde rol oynadığı, multifaktöriyel bir durumdur. Tedavide ise özellikle dirençli egzersizler ve beslenme üzerinde durulmaktadır. Gestasyonel diyabet ile sarkopeni ilişkisi şu ana kadar irdelenmemiş bir konudur.Bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında sık karşılaşılan bir medikal durumdur. Gebelik sırasında ve sonrasında hem bebek, hem de anne için kısa ve uzun dönemli komplikasyonların riskinde artış ile ilişkilidir.Gestasyonel diyabet ve sarkopeni ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen , gestasyonel diyabet ile sarkopeninin birlikte incelendiği çalışma son derece kısıtlıdır. Bu çalışmamızda amacımız gestasyonel diyabet ile sarkopeni arasında ilişkinin varlığını ve her iki klinik durumun da belirli risk faktörleri ile ilişkisini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sarkopeni Tanımı

Yunanca bir terim olan sarkopeni, “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşur. Kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybını ifade eder [1]. Sarkopeniye genellikle fiziksel inaktivite, mobilitede azalma, yavaş yürüme ve zayıf fiziksel dayanıklılık eşlik eder ki, bunlar aynı zamanda kırılabilirlik (frailite) sendromunun da ortak özellikleridir [2]. Sarkopeni primer olarak yaşlıların hastalığıdır ama daha genç grupta da kullanmama-immobilite, malnütrisyon ve kaşeksi gibi durumlara sekonder gelişebilir. Fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fonksiyonlarının idamesi şarttır. İskelet kası total vücut kitlesinin %45-55’ini oluşturmaktadır ve çoğunluğu alt ekstremitelerde lokalizedir. Kas kitlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapar ve daha sonra azalmaya başlar. Yaşlanmayla birlikte vücut kompozisyonunda meydana gelen değişiklikler, kas kitlesi ve fonksiyonundaki belirgin azalma fiziksel performansta azalmaya, güçsüzlüğe, mobilite bozukluklarına, düşmelere ve dizabiliteye neden olarak sağlık bakım sistemlerine ciddi bir ekonomik yük oluşturur [3]. Sarkopeni tanımında farklı ifadeler kullanılmıştır. Bir tanıma göre sarkopeni kas kitlesinin boy uzunluğuna (metre) bölünmesiyle elde edilen sonucun gençlerdeki ortalamaya göre 2 standart sapmanın altında olmasıdır [4]. Bu tanıma esas alarak yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı 70 yaş altı erkeklerin %14’ünde, 70-74 yaş arası erkeklerin %20’sinde, 75-80 yaş arası erkeklerin %27’sinde, 80 yaş üzeri erkeklerin ise %53’ünde saptanmıştır. Bu oran aynı yaş gruplarındaki kadınlarda ise sırasıyla; %23, %33, %36 ve %43 olarak bulunmuştur [5]. Yakın dönemde bu tanım kullanılarak yaş- ları 76-86 arasında değişen 250 kadında kırılabilirlik durumları da

incelenerek benzer bir çalışma yapılmıştır. Kırılğan grupta sarkopeni prevalansı %52.9, pre-kırılğan grupta %42, normal grupta ise %41.2 olarak bulunmuştur [6].Janssen ve arkadaşlarının geliştirdiği sarkopeni tanı- mı ise biyoimpedans analizi (BIA) ölçümüne dayanmaktadır. İskelet kas kitlesinin total vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edilmesini esas almaktadır. Genç- lerdeki ortalamaya göre 1-2 standart sapma arası sınıf 1 sarkopeni, 2 standart sapmanın altı ise sınıf 2 sarkopeni olarak değerlendirilmiştir. Bu tanım esas alınarak saptanan sınıf 2 sarkopeni prevalansı erkeklerde %7, kadınlarda ise %10'dur [7]. Yaşa bağlı sarkopeni sık görülmesine, fiziksel özür- lük, yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuzluklara, büyük kişisel ve finansal maliyetlere neden olmasına rağmen herkes tarafından kabul edilen ortak bir klinik tanımı olmadığı için Avrupa Birliği Geriatri Derneği [European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)] 2009 yılında uzlaş- ı tanı kriterleri oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturmuştur [The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)] [8,9]. Bu grubun oluşturduğu sarkopeni tanımı ve tanısı ile ilgili uzlaş- ı raporu 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu raporda sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir [10]. Buna göre sarkopeni tanısı için hem kas kütlesinde hem de kas fonksiyonlarında azalmanın birlikte bulunması gerekir. Kas fonksiyonlarında azalma; güç azalması veya performansta azalma şeklinde olabilir. Yapılan çalışmalarda, sarkopeni mobilite bozuklukları, artmış düşme riski, temel günlük yaşam aktiviteleri ve enstrümental günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, otonomi kaybı ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur [11-13]. New Mexico çalışma popülasyonunda yapılan çalışmada, sarkopenik erkeklerde enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin en az üçünde bağımlılıkta dört kat, denge problemlerinde 2-3 kat, baston veya yürüteç kullanmakta iki kat artış saptanmıştır. Sarkopenik kadınların enstrümental günlük ya-şam aktivitelerindeki bağımlılık oranları da benzer bulunmuştur [5].

Avustralya’da yaşılı erkeklerde yapılan bir çalışmada özellikle alt ekstremite kaslarındaki güçsüzlük ile enstrümental günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık ve fonksiyonel limitasyon arasında belirgin ilişki saptanmıştır [14]. Sarkopeni geriatrik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Çünkü geriatrik popülasyonda prevalans oldukça yüksektir. Multipl nedene bağılı olarak gelişen müşterek bir görünümdür. Birçok olguda sarkopeni dayanıklılıkta azalma, fiziksel inaktivite, düşük yürüme hızı, mobilitede azalma, bağımlılık ve mortalite artışı ile ilişkilidir. Sarkopeni nedenlerinin veya risk faktörlerinin modifiye veya tedavi edilmesi, sarkopeninin klinik fenotipini veya sonuçlarını değıştirmez [3].

2.2. Sarkopeni kategoriler ve evreleri

Sarkopeni gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar arasında; yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, immobilit/sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sayılabilir. Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde ve tek bir neden tanımlanabilir. Diğr durumlarda, belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle sarkopeniyi primer veya sekonder olarak ikiye ayırmak klinik pratikte yararlı olabilir. Primer sarkopeni diğr nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağılı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır(Tablo 1) [10]. Birçok yaşılı insanda sarkopeni etyolojisi multifaktöriyel olduğu için primer-sekonder ayırımını yapmak mümkün olmayabilir.EWGSOP evreleme için sarkopeniyi  gruba ayırmıştır; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ama kas kütlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır. Ağır sarkopenide ise  kriterde de yani kas kütlesi, kas gücü ve performansın

hepsinde azalma vardır [10].

2.3. Sarkopeni mekanizmaları

Sarkopeninin başlangıç ve ilerlemesiyle ilgili olabilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Bu mekanizmalar protein sentezi, proteoliz, nöromusküler bütünlük ve kas yağ içeriği ile ilgili olabilir. Sarkopenik olan bir bireyde çeşitli mekanizmalar etkili olabilir ve bunların göreceli katkıları zaman içinde değişebilir.

Yaşa bağlı sarkopeninin patofizyolojisi anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde artma [tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlekin (IL)-6] serbest radikal akümülyasyonuna bağlı oksidatif stres artışı, kas hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarında değişiklikler ve α -motor nöronların sayısında azalma sayılabilir [15].

Histolojik olarak incelendiğinde kas kütlesinde ve kesitsel alanda azalma ve motor ünitelerin sayısında azalma, kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile infiltrasyonu, ağırlıklı olarak tip 2 fiberlerin boyut ve sayısında azalma, internal nükleus ve fiberlerin akümülyasyonu, miyofilament ve Z-hattında düzensizleşme, sarkoplazmik retikulum ve t-tübüler sistemde proliferasyon ve lipofuskin akümülyasyonu gözlenir.

Sarkopeni gelişiminde multipl faktörler rol oynamaktadır. Kas gücündeki azalmanın primer olarak kas kütlesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Kas kütlesindeki azalma kas fiberlerinde azalmayla birlikte kas fiberlerinin atrofisinin kombinasyonu ile oluşur. Motor ünitelerin denervasyonu ve daha sonra yavaş motor üniteler ile reinnervasyonu artmış kas yorgunluğuna neden olur [16]. Biyolojik mekanizması tam anlaşılmassa da kas rejenerasyonunda rol alan satelit hücrelerin sayısında yaşlanmayla birlikte azalma olduğu ve bunun sarkopeni gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [17].

Büyümenin ve iskelet kas gelişiminin regülasyonunda etkili olan büyüme

hormonu IGF-1 ve androjen düzeylerinde yaşlanmayla birlikte azalma olmaktadır. Kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde renin-anjiyotensin sisteminin de etkili olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki anjiyotensin 2'nin kas zayıflığı, azalmış IGF-1 düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkili olduğu ve sarkopeniye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [18]. Sarkopeni aynı zamanda kronik inflamasyonla ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalarda yaşlanan kasta proinflamatuvar sitokin, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin arttığı saptanmıştır [19].

Sarkopeni nedenleri veya risk faktörleri çok sayıdadır ve bu sayı giderek artmaktadır. Bu nedenle farklı kategorilerde gruplandırılabilirler (Tablo 2) [3,20]:

1. Yapısal faktörler: Yaş ve cinsiyet sarkopeni prevalansında çok etkilidir. İleri yaş ve kadın cinsiyet sarkopeni için risk faktörleridir. Düşük doğum ağırlığı da hayatın geç döneminde sarkopeni riskini artırmaktadır. Genetik faktörler de kas metabolizmasını ve döngüsünü etkilemektedir.
2. Yaşlanma sürecinin kendisi artmış katabolik stimulus ve azalmış anabolik stimulus ile kas döngüsünü modifiye etmektedir [21]. Subklinik inflamasyon bu değişikliklerde rol oynayabilir [22]. Yaşlanmayla oluşan hormonal değişikliklerin (özellikle testosteron, büyüme hormonu, IGF-1, artmış insülin direnci) ve nöral inputtaki değişikliklerin birlikte kas kütlesindeki azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyon da kas kütlesi ve yaşlanmayla ilişkilidir [3].
3. Azalmış gıda ve özellikle azalmış protein alımı, kullanmama veya hayat boyu zayıf fiziksel egzersiz, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıkların da sarkopeni riskini artırdığı bilinmektedir.
4. Yaşam koşullarındaki değişiklikler de, özellikle uzamış yatak istirahati,

immobilite ve kondüsyon kaybı sarkopeniyi artırmaktadır. Yerçekimi etkisinin azalması da kas kitlesi kaybı ile ilişkilidir.

5. Birçok kronik hastalık (kognitif bozukluk, duygudurum bozuklukları, diyabet ve son dönem organ yetmezlikleri) kas kütlesi ve gücü kaybı ile ilişkilidir. Bu kronik hastalıkları sarkopeniye bağlayan en büyük nedensel rolün kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyon kaşeksi ile de ilişkilidir. Ama kaşeksi daha fazla inflamasyon ve ciddi tüketime eşlik eden kanser veya immünyetmezlik gibi hastalıklarla daha çok ilişkilidir ve hem yağ hem de yağsız vücut kitlesinde azalmayla birliktedir [22].

TABO 1

Tablo 1. Sarkopeninin kategorileri*

Primer sarkopeni

- Yaşa bağlı sarkopeni İleri yaş dışında etken yok

Sekonder sarkopeni

- Aktivite ilişkili sarkopeni Yatak istirahati, sedanter yaşam
- Hastalık ilişkili sarkopeni İleri organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin), inflamatuvar hastalıklar, malignar endokrin hastalıklar
- Nutrisyon ilişkili sarkopeni Diyetle yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorpsiyon, anoreksiye neden olan hastalıklar veya ilaçlar

* 10 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 2. Sarkopeni risk faktörleri*

Risk faktörleri	Yaşlanma süreci sonuçları	Kronik sağlık problemleri
Yapısal • Kadın cinsiyet • Düşük doğum ağırlığı • Genetik yatkınlık	Artmış kas döngüsü • ↑ Katabolik stimulus (↑ protein yıkımı, düşük dereceli inflamasyon) • ↓ Anabolik stimulus (↓ protein sentezi)	Kognitif bozukluk Duygudurum bozuklukları Diabetes mellitus Kalp yetmezliği
Yaşam tarzı • Malnütrisyon • Düşük protein alımı • Alkol • Sigara • Fiziksel inaktivite	Kas hücre sayısında azalma • ↑ Miyostatin • ↑ Apoptoz	Karaciğer yetmezliği Böbrek yetmezliği Solunum yetmezliği Osteoartrit Kronik ağrı Obezite
Yaşam koşulları • Yetersiz beslenme • Yatak istirahati, immobilité, kondüsyon kaybı	Hormonal deregülasyon • ↓ Testosteron, DHEA üretimi • ↓ Östrojen üretimi • ↓ 1-25(OH)₂ vitamin D • ↑ Tiroid fonksiyonu • ↓ GH, IGF-1 • ↑ İnsülin direnci Nöromusküler sistem değişiklikleri • ↓ SSS input (α-motor nöron kaybı) • Nöromusküler ayrışım (↓ siliyer nörotrofik faktör, ↓ motor ünite ateşleme hızı) Mitokondriyal disfonksiyon • ↓ Periferik vasküler akım	İlaçların katabolik etkileri

* 3 no'lu kaynaktan alınmıştır.

DHEA: Dehidroepiandrosteron sülfat, GH: Büyüme hormonu, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, SSS: Santral sinir sistemi.

2.4 Sarkopeni tanısı

Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gerekmektedir. Maliyet, temin edilebilirlik ve kolay kullanım durumlarına göre bir teknik klinik kullanım veya araştırma için daha uygun olabilir (Tablo 3) [10]:

2.4.1.Kas kütlesinin değerlendirilmesi

Kas kütlesinin değerlendirilmesinde çok sayıda teknik kullanılmaktadır.

Uygulanabilirlik ve maliyeti göz önüne alarak tercih yapmak gerekir [10].

a. Vücut görüntüleme teknikleri: Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kas kütlesi ölçümü için kullanılabilir. BT ve MRG kas kütlesinin

değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti nedeniyle klinik araştırmalar dışında tercih edilmemektedir. DEXA oldukça uygun alternatif bir yöntem gibi durmaktadır; yağ, kas ve kemik mineral dokuyu ayırt edebilmektedir, aynı zamanda radyasyon maruziyeti de minimaldir.

b.Biyoiimpedans analiz (BIA): Yağ volümünü ve yağ- sız vücut kütleini tahmini olarak ölçer. Ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle hem ambulator hem de yatan hastalar için uygun gibi görünmektedir. Standart koşullarda BIA sonuçları MRG sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir. Bu nedenle BIA, DEXA'ya iyi bir alternatif gibi gözükmektedir.

c.Total veya parsiyel vücut potasyumu/yağsız yumuşak doku oranı: İskelet kası total vücut potasyumunun %50'den fazlasını içermektedir. Bu nedenle iskelet kası- nın tahmini için total vücut potasyum miktarı klasik bir yöntem olabilir. Koldan ölçülen parsiyel potasyum miktarı da alternatif bir yöntem olabilir. Fakat potasyum öl- çümleriyle tahmin rutin olarak kullanılmamaktadır.

d. Antropometrik ölçüm: Üst orta kol çevresi ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı kas kütleini tahmin için kullanılmaktadır. Baldır çevresi ölçümleri de kas kütlei ile pozitif korele bulunmuştur. Baldır çevresinin 31 cm'nin altında olması engellilik durumu ile korele bulunmuştur [23]. Fakat yaşa bağlı oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesinin kaybı yaşlılarda tahmini zorlaştırabilir. Antropometrik ölçümler aynı zamanda ölçümü yapan kişiye de çok bağlıdır ve ölçüm hataları olabilir. Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için önerilmemektedir.

Tablo 3. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler*

Ölçülen faktör	Klinik pratikte kullanılan testler	Araştırma amaçlı kullanılan testler
Kas kütlesi	• BIA • DEXA • Antropometri	• BT • MRG • DEXA • BIA • Potasyum/yağsız ağırlık
Kas gücü	• El sıkma gücü testi	• El sıkma gücü testi • Diz fleksiyon/ekstansiyon • Pik ekspiratuar akım
Fiziksel performans	• KFPB • Yürüme hızı • Kalk ve yürü testi	• KFPB • Yürüme hızı • Kalk ve yürü testi • Merdiven tırmanma gücü testi

* 10 no'lu kaynaktan alınmıştır.

BIA: Biyoimpedans analiz, DEXA: Dual enerji X-ray absorpsiyometri, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, KFPB: Kısa fiziksel performans bataryası.

2.4.2.Kas gücünün değerlendirilmesi

Kas gücünün değerlendirilmesi için validasyonu yapılmış az sayıda teknik vardır. Yürüme ve fiziksel fonksiyonlar ile alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha ilişkili olsa da el sıkma gücü testi sık olarak kullanılmaktadır ve konuyla ilgili sonuçlarla iyi ko0relasyon göstermektedir [10].

- El sıkma gücü testi: İzometrik el sıkma gücü testi alt ekstremitel kas gücü, diz germe momenti baldır kesitsel kas alanı ile oldukça koreledir [10,24]. Düşük el sıkma gücünün düşük kas kütlesine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlarla daha iyi korele olduğu gösterilmiştir [24]. Pratikte aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında lineer bir ilişki bulunmuştur [25]
- Diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri: Araştırmalar için kullanılabilir fakat özel araç ve eğitim gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır.

c. Pik ekspiratuar akım: Akciğer hastalığı olmayanlarda pik ekspiratuar akım solunum kaslarının gücü tarafından belirlenmektedir. Ucuz, kolay uygulanabilen ve prognostik değeri olan bir tekniktir, fakat sarkopenide kullanımı ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır.

2.4.3. Fiziksel performansın değerlendirilmesi

Fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılan testler arasında kısa fiziksel performans bataryası, genel yürüme hızı, altı-dakika yürüme testi ve merdiven tırmanma gücü testi yer almaktadır.

- a. Kısa fiziksel performans bataryası: Denge, yürüme, güç ve enduransı ölçmektedir. Kırılgan yaşlılarda yapılan klinik çalışmalarda fonksiyonel sonuçların ölçümü için kullanılması önerilmektedir. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde; hem klinik pratikte hem de araştırmalar için kısa fiziksel performans bataryası uygun bir testtir [26].
- b. Genel yürüme hızı: Yapılan çalışmalarda bacak gücü ile genel yürüme hızı arasında lineer bir ilişki bulunmuştur. Yürüme hızı aynı zamanda bağımlılık ile de ilişkilidir. Özellikle 6 metrelik yürüme hızı testinin ciddi mobilite kısıtlanması ve mortalite gibi sonuçlar için prediktör olduğu düşünülmektedir [27]. Genel yürüme hızı testi kısa fiziksel performans bataryasının bir parçasıdır, fakat aynı zamanda hem klinik pratikte hem de araştırmalar için tek başına kullanılabilir.
- c. Zamanlı kalk ve yürü testi: Özellikle dinamik dengenin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Hem geriatrik değerlendirmede hem de performans ölçümünde kullanılabilir [28].
- d. Merdiven tırmanma gücü testi: Bacak gücü yetersizliklerinin değerlendirilmesi için daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Hem klinik pratikte hem de klinik araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için EWGSOP bir algoritma geliştirmiştir (Şekil 1) [10]. Buna göre 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen kriter yürüme hızıdır. Eğer yürüme hızı > 0.8 m/sn ise sarkopeni riski vardır ve el sıkma gücü testi ile ileri değerlendirme gerekir. El sıkma testi gücü de düşükse kas

kütlesi ölçülmelidir.

Tablo 4: Sarkopeni tanısı, ölçülebilen değişkenler ve cut-off noktaları

Kriter	Ölçüm metodu	Cinsiyete göre Cut-off noktaları	Tanımlanan referans grubu	Ref
Kas kütlesi	DXA	İskelet Kas Kütlesi İndeksi (İKİ) (Apendikular iskelet kas kütlesi/boy ²) Erkek: 7.26 kg/m ² Kadın: 5.5 kg/m ²	Genç erişkinlerin ortalamasından 2 SD altında (Rosetta Çalışması)	(6)
		İKİ (ASM/boy ²) Erkek: 7.25 kg/m ² Kadın: 5.67 kg/m ²	Çalışma grubunun cinsiyete özgü en düşük %20 grubunda (n = 2,976)	(8)
		İKİ (ASM/height ²) Erkek: 7.23 kg/m ² Kadın: 5.67 kg/m ²		
		Appendiküler yağsız kitlenin vücut boyutuna göre düzeltilmesiyle yani apendiküler yağsız kitlenin boyun karesine bölünmesiyle (ALM/boy ²) hesaplanır	Çalışma grubunun cinsiyete özgü en düşük %20 (Health ABC çalışması)	(111)
		Erkek: -2.29 Kadın: -1.73	Çalışma grubunun cinsiyete özgü en düşük %20 (Health ABC çalışması)	(111)
		İskelet Kas İndeksi (İKİ) Biyoinpedans Analizini (BIA) kullanarak iskelet kas (SM) kitlesini boy'un karesine bölerek hesaplanır (SM/boy ²) Erkek: 8.87 kg/m ² Kadın: 6.42 kg/m ²	Genç erişkinlerde çalışma grubunun ortalamasının 2 SD altında (n = 200)	(112)
		İKİ: apendiküler kas kütlesi değil tüm kas kütlesi kullanılarak hesaplanır (tüm kas kütlesi /boy ²)		
		Erkek: Ciddi sarkopeni ≤8.50 kg/m ² Orta sarkopeni 8.51–10.75 kg/m ² Normal kas ≥10.76 kg/m ²	60 yaş ve üzeri bireylerde NHANES III istatistiksel data analizi baz alınarak	(100) (106)
		Kadın: Ciddi sarkopeni ≤5.75 kg/m ² Orta sarkopeni 5.76–6.75 kg/m ² Normal kas ≥6.76 kg/m ²		
		Men: <30 kg Women: <20 kg	Çalışma grubundaki istatistiksel analize göre (n = 1,030)	(113)
Kas gücü	El-sıkma gücü	Erkek: VKI ≤ 24 ≤ 29 kg	Çalışmayı dört ana gruba ayırırsak (n = 5,317)	(114)

Kriter	Ölçüm metodu	Cinsiyete göre Cut-off noktaları	Tanımlanan referans grubu	Ref
Fiziksel performans	SPPB	VKI 24.1–26 ≤ 30 kg	SPPB skoru 3 testin toplam skorunu baz alır: Denge, Yürüme hızı ve Zamanlı kalk. Her teste eşit puan verilir 0 ve 4— Belirlenen popülasyonlarla geriatrik Epidemiologik Çalışmaların datalarından bölümlere ayrılır. (EPESE) data (n = 6,534). The maksimum skoru 12	(115)
		VKI 26.1–28 ≤ 30 kg		
		VKI > 28 ≤ 32 kg		
		Kadın:		
		VKI ≤ 23 ≤ 17 kg		
		VKI 23.1–26 ≤ 17.3 kg		
		VKI 26.1–29 ≤ 18 kg		
		VKI > 29 ≤ 21 kg		
		SPPB ≤8 (Kısa Fiziksel Performans Bataryası)		
		SPPB 0–6 Düşük performans		
	SPPB 7–9 Orta performans			
	SPPB 10–12 Yüksek Performans	Health ABC katılımcılarının datasının istatistiksel analizine göre	(25)	
	6-m mesafe			
	YH <1 m/s	Health ABC datasındaki ROC Eğrisi analizine göre	(25)	
	6-m mesafe			
	YH <1.175 m/s	İstatistiksel analiz çalışma grubuna göre (n = 1,030)	(113)	
	15-fit (4.572 m) mesafe			
	Erkek:			
	Boy ≤ 173 cm ≥ 7 s (YH < 0.65 m/s)			
	Boy > 173 cm ≥ 6 s (YH < 0.76 m/s)			
	Kadın:			
Boy ≤ 159 cm ≥ 7 s (YH < 0.65 m/s)				
Boy > 159 cm ≥ 6 s (YH < 0.76 m/s)				
4-m mesafe				
YH <0.8 m/s				
8-fit (2.438 m) mesafe	SPPB değerlerine göre			
Performans bölümlendirme:				
≤0.43 m/s				
0.44–0.60 m/s				
0.61–0.77 m/s				
		≥0.78 m/s		

2.5. Tedavi

Sarkopeni tedavisi başlıca egzersiz, nütrisyonel tedavi ve hormonal tedavi olmak

üzere anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve yeni geliş- mekte olan diğer tedavileri de içerir [1,4].

2.5.1.Egzersiz ve fiziksel aktivite

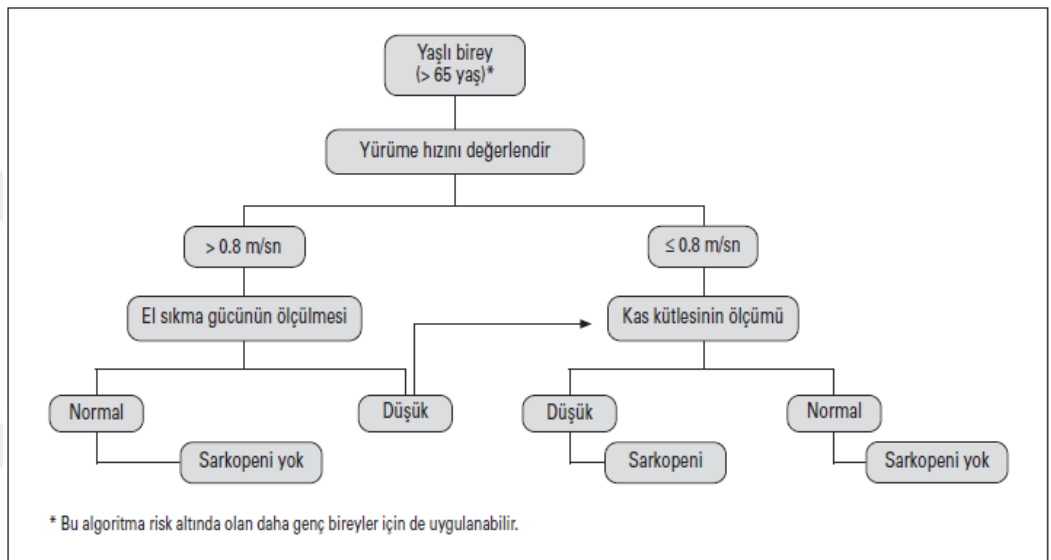
Aerobik egzersizde geniş kas grupları belirli bir zaman periyodunda ritmik bir düzende hareket eder. Direnç egzersizleri ise uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılır (ağırlık kaldırma gibi). Hem aerobik hem de direnç tipi egzersizlerin yaşlanmayla birlikte gelişen kas kütlesi ve gücündeki düşüşü azalttığı gösterilmiştir [29].

Aerobik egzersizlerin (yüzme, koşma ve yürüme) kardiyovasküler zindelik ve direnç kapasitesi ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

Aerobik egzersizin kas hipertrofisine katkısı pek olmasa da kas fiberlerinin kesitsel alanını artırabilmektedir. Aerobik egzersizden sonra mitokondriyal volüm ve enzim aktivitesi artar, bu da yaştan bağımsız olarak kas protein sentezi ve kas kalitesinin düzeldiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz aynı zamanda vücut yağını (intramusküler yağ da dahil olmak üzere) azaltmaktadır [1,30].

Aerobik egzersizlerin tersine direnç egzersizlerinin, kas kütlesi ve gücünün artırılması ve sarkopeni gelişiminin azaltılması üzerine etkileri çok daha büyüktür. Haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir [31]. Daha yoğun ve düzenli yapılan direnç egzersizleri ile hem kas kesitsel alanında hem de kas gücünde çok daha fazla artışlar sağlanabilmektedir. Kas gücündeki artışlar %100'e ulaşabilmektedir [1].

Kas protein sentezi protein yıkımından fazla olduğu zaman kas hipertrofisi gelişir. Direnç egzersizi yapan yaşlı kişilerde total vücut kas yıkımında herhangi bir artış olmaksızın iskelet kası protein sentezinde belirgin artış olmaktadır. Bu artış gençlerdekine benzer orandadır. Kas gücü ve direncindeki artış hem tip 1 hem de tip 2 kas fiberlerinin boyutlarında artışla birlikte olmaktadır.



Şekil 1. Yaşlı bireyler için EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni algoritması [10].

Yaşları 65-75 arasında değişen sağlıklı yaşlılarda orta derecede direnç egzersizi yapıldığı zaman gelişen kas gücü ve boyutundaki artış 20-30 yaşlarındaki gençlere benzer bulunmuştur [32]. Yüz yirmi üç randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde haftada 2-3 kez progresif direnç egzersizi eğitimi yapan yaşlılarda fiziksel fonksiyon, yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven tırmanma gücünün düzeldiği ve daha da önemlisi kas gücüne belirgin etki olduğu görülmüştür [33].

2.5.2.Nütrisyonel destek tedavisi

Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein almamakta, bu durum da yağsız vücut kütlelerinde azalmaya ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, önerilen 0.8 g/kg/gün protein alımının yaşlılarda yetersiz olduğu ve optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için protein alımının 1.2-1.3 g/kg/güne artırılması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde 1.5 g/kg/gün protein alımı önerilmektedir [34,35]. Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada 10 günlük yatak istirahati boyunca yapılan esansiyel aminoasit (EAA) desteğinin yağsız vücut kütlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubuna 0.8 g/kg/gün protein, müdahale grubuna ise 1.4 g/kg/gün protein verilmiştir. Kontrol grubunda protein sentezi azalırken, EAA desteği alan grupta protein sentezinin yatak istirahati öncesindeki benzer şekilde idame ettirildiği saptanmıştır. EAA desteği alan grupta iştahın azalmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre yazarlar yaşlılarda 0.8 g/kg/gün protein desteğinin yetersiz olduğunu ve özellikle inaktivite dönemlerinde bu protein yetersizliğinin daha belirgin hale geldiğini belirtmektedirler [34]. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gözlemlenmiştir. Kırılgan yaşlı kadınlarda protein alımı 0.87 g/kg/günden 1.23 g/kg/güne artırıldığı zaman total vücut protein sentezinin ve protein dengesinin arttığı saptanmıştır [36]. Hastanede yatan malnütrisyonlu yaşlılarda protein alımının 0.5'ten

1.0, 1.5 ve 2 g/kg/gün artırılması ile protein sentezi ve protein dengesi progresif olarak düzelmiştir [37]. Sağlıklı yaşlı kadınlara yapılan kronik EAA takviyesinin de kas protein sentezi ve yağsız vücut kütleini artırdığı gösterilmiştir [38].

Yatak istirahati gençlerde de kas kaybı ile ilişkilidir. Bu gruba yatak istirahati süresince yapılan EAA ve karbonhidrat takviyesinin protein sentezini artırdığı ve kas kütleinin korunduğu saptanmıştır [39]. EAA takviyesi ne karbonhidrat eklenmesi kas anabolizmasını gençlerde daha belirgin derecede artırırken karbonhidrat eklenmesinin bu yanıtı yaşlılarda gözlemlenememiştir, karbonhidrat alımı sonucu oluşan hiperinsülineminin protein sentezi üzerine anabolik etkisi gençlerde yaşlılara göre daha fazla gibi görünmektedir [40].

Rieu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, lösin suplementasyonun yaşlı erkeklerde kas protein sentezini artırdığı bulunmuştur, fakat daha sonra lösinle ilgili yeni bir klinik çalışma gelmemiştir [41].

Bazı çalışmalarda nütrisyonel supplementlerin kas kütlei ve fonksiyonları üzerine belirgin etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir [42]. Bunun nedeni muhtemelen besin takviyesi alan bu kişilerin günlük diyetle alımlarını azaltmalarıdır. Çünkü bu supplementlerin çoğu sıvı formda olduğu için doygunluğa neden olmaktadır [42]. Fakat EAA takviyesi iştahı etkilememektedir. Nütrisyonel destekle birlikte direnç egzersizlerinin uygulanması kırılğan yaşlılarda kas gücünü etkilemektedir, fakat sadece

multinütrient suplementasyonu alan grupta bu etki görülmemiştir [42].

Malnütrisyon riski olanlarda protein ve enerji suplementasyonunun etkisini araştıran meta-analizde ise mortalitenin özellikle malnütrisyonu olan yaşlılarda azaldığı saptanmıştır [43]

2.5.3. Hormonal tedaviler

a. Testosteron: Yaşlanmayla birlikte azalan serum testosteron düzeylerinin azalan kas kütlesi, gücü ve fonksiyonel durum ve azalan kemik dansitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat testosteron replasmanı ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çoğunda kas kütlesinde artış olmasına rağmen kas gücü artışı görülmemiştir [44]. Testosteron replasmanı prostat büyümesi, sıvı retansiyonu, jinekomasti, polisitemi ve uyku apnesi gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabilmektedir [45].

b. Östrojen: Yaşlı kadınlarda sarkopeni gelişiminde östrojenin etkisinin bilinmesine rağmen, replasman tedavisi ile kas kompozisyonu ve fonksiyonu üzerine belirgin etki görülmemiş ve artmış meme kanseri ve kardiyovasküler risklerden dolayı tercih edilmemiştir [46].

c. Büyüme hormonu: Kas ve kemik kütlesinin idamesi için büyüme hormonu gereklidir. Büyüme hormonu anabolizan etkisini IGF-1 aracılığıyla gösterir. Yaşlanmayla birlikte hem büyüme hormonu hem de IGF-1'in pulsatil frekansında ve amplitüdünde azalma olmaktadır. Fakat büyüme hormonu replasmanının önerildiği durum genç erişkinlerdeki büyüme hormonu eksikliğidir. Sağlıklı ve büyüme hormonu eksikliği olmayan yaşlılarda büyüme hormonu replasmanı ile kas kütlesi artışı olmasına rağmen kas gücünde belirgin etki olmamıştır [1,47]. Sıvı retansiyonu, jinekomasti, ortostatik hipotansiyon ve karpal tünel sendromu

gibi istenmeyen sonuçlara da yol açabildiği için yaşlı sarkopenisinde kullanımı önerilmemektedir.

d. D vitamini:

D vitamini kas ve kemik metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. İskelet kasındaki vitamin D reseptörüne bağlandığı zaman kas protein sentezi artmakta ve hücre zarından kalsiyum alımı artmaktadır. Düşük vitamin D düzeyleri özellikle tip 2 kas fiberlerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir. Vitamin D replasmanının kas gücünü düzelttiği, düşmeleri azalttığı ve kırıkları önlediği saptanmıştır [48]. Bu etkiler özellikle D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha anlamlıdır. Yakın zamanda yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yaşları 70-90 arasında değişen ve serum 25-OH-vitamin D düzeyleri 24 ng/mL'nin altında olan kadınlara vitamin D2 1000 IU/gün replasmanı yapılmıştır. Alt ekstremita kas gücü ve mobilite düzeyleri, zamanlı kalk ve yürü testi ile değerlendirilmiştir. Vitamin D replasmanının kas gücünü artırıcı etkisi en fazla, serum düzeyleri en düşük olan grupta gözlenmiştir [49]. D vitamini replasmanının yaşlı bireylerde düşme riskini de belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir [50]. Bu etki 700-1000 IU/gün dozunda yapılan vitamin D replasmanı ile belirgindir [51].

2.5.4. Diğer tedaviler

a. ACE inhibitörleri: ACE inhibitörlerinin çeşitli mekanizmalarla iskelet kası fonksiyonu üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında; endotelial fonksiyonda düzelme, antiinflamatuvar etki

ve anjiyogenezin düzenlenerek iskelet kası kan akımı- nın düzenlenmesi sayılabilir. ACE inhibitörleri mitokondri sayısı ve IGF-1 düzeylerini de artırabilir [1]. Gözlemsel çalışmalarda antihipertansif amaçla uzun dönem ACE inhibitörü kullananlarda kas gücündeki ve yürüme hızındaki azalma diğer antihipertansif ajan kullananlara göre daha düşük bulunmuştur [52,53]. Az sayıdaki prospektif çalışmalarda olumlu etkiler gözlenirse de, ACE inhibitörlerinin sarkopeni üzerine etkilerini araştıran büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

b. Potansiyel yeni ajanlar: Bu ajanlar arasında miyostatin antagonistleri (follistatin), PPAR- γ agonistleri ve AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribofuranosid) sayılabilir, fakat bu ajanların klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz yetersizdir.

2.6. GESTASYONEL DİYABET

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanısı konmuş olan değişik derecelerde hiperglisemiyle sonuçlanan karbonhidrat intoleransıdır. Çalışılan popülasyona ve kullanılan tanı testine bağlı olarak, GDM görülme sıklığı %1-14 arasında değişir 54 , 55

GDM’u olanlarda perinatal mortalite, sezeryan oranları, makrozomi riski yüksek olup ayrıca doğum travması, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi diğer neonatal morbiditeler de daha fazla görülür 56 . GDM’un erken tanısı, fetal ve neonatal komplikasyonları azaltmak için ön koşuldur 57.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik

olduğu düşünölen kadınların, gebelik ilişkili insölin direncine bağılı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgötlör, ‘‘gestasyonel diyabet’’ terimini gebeliğın ikinci yarısında ortaya çıkan; ‘‘aşıkör diyabet’’ ya da ‘‘gebelikte diabetes mellitus’’ terimlerini ise insölin direncinin daha az olduğı gebeliğın erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanmaktadır (58-60).

2.6.1.Patofizyoloji

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyü- me hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insölin direnci, hiperinsölinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur. Bu durum, özellikle gebeliğın ikinci yarısında fetusun artan aminoasid ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğın geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğı düşünölmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insölin duyarlılığındaki %60’lık düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM’ye yol açar. Gestasyonel diyabet ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Placenta da, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğı inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde artmış insölin direnci ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir (61,62). Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insölin ihtiyacını karşılayacak yeterli insölini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir (7).

2.6.2.Prevelans

Gestasyonel DM prevalansı ABD’de %6-7 civarındadır (8-64). GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genellikle tip 2 diyabet prevalansı ile paralel bir

değişim göstermektedir. Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Ancak, artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir (65-68). 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kriterlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (58,69).

2.6.3.Fetal ve maternal etkileri

Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır (Tablo 1). Annenin açlık plazma glukoz (PG) düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) birinci ve ikinci saat PG düzeyleri yükseldikçe, bu risklerde artış gözlenir (70,71). Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış...); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir. GDM'li kadınlarda doğum sonrası glukoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerinde Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişme riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir (2/4-16). GDM hikayesinin artmış kardiyovasküler risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu saptanmıştır (73). Normal gebeliklere kıyasla diyabetik gebeliklerde hipertansif komplikasyon oranları daha yüksektir. Glisemik kontrol, GDM ciddiyeti ve gebelik öncesi vücut kitle indeksine (VKİ) bağlı olarak preeklampsi riskinin %5-7'den %15-20'ye kadar artış gösterdiği saptanmıştır (74,75). GDM tanılı kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir (20,21).

FETAL
Konjenital anomali
Gelişme geriliği
Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz
Makrozomi
Erken doğum
Doğum travması
MATERNAL
Spontan abortus
Hiperglisemi
Şiddetli hipoglisemi
Uç organ hasarı
Preeklampsi
İdrar yolu enfeksiyonu
Kronik anemi
Sezaryen doğum
Postpartum kanama
Postpartum doku enfeksiyonu
NEONATAL
Respiratuar distress sendromu
Hipoglisemi
Hiperbilirubinemi
Hipokalsemi
Polisitemi
Ölüm

Tablo-5 GDM'nin fetus/ yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

Glukoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve makrozomiye neden olmaktadır. Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asfiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle bu gebelerde sezaryen ile doğum tercih edilmektedir. Diyabetik olmayan popülasyonda makrozomi görülme oranı %7-9 iken, GDM de bu oranın %20-45'e yükseldiği görülmektedir (78,79). Konjenital anomaliler ve spontan düşük, pregestasyonel diyabette olduğu gibi major bir sorun olmasa da; tanı konmamış Tip 2 DM oranının rölatif olarak yüksek (%10) olması nedeniyle konjenital anomali varlığının da ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır. Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik durumlar, neonatal solunum sıkıntısı ve ölü doğum da

bildirilen diğer fetal sonuçlardır.

Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür (80-82). Son bulgular, GDM'nin kardiyometabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-inflamatuar süreçler ve insülin direncinde yer alan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğunu göstermektedir (83,84). Bebek kız ise, gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruziyet onun da kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riskini artırır. Gebelik sırasındaki bu metabolik programlama tüm dünyada hızlı bir artış gösteren tip 2 DM prevalansı üzerine kuşaklar arası bir etki oluşturuyor olabilir (85).

2.6.4.Risk faktörleri

Belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadında GDM gelişme riski artmıştır.

- Önceye ait bozulmuş glukoz toleransı ya da önceki gebelikte GDM hikayesi
- Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, Nativ Amerikan, Güney ya da Doğu Asya, Pasifik Adaları gibi yüksek tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma
- Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet hikayesi olması (86)
- Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından $\geq 110\%$ olması ya da VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$ olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması ya da gebelikte aşırı kilo artışı (87,88)
- İleri maternal yaş (>25 yaş)
- Öncesinde $>4,1 \text{ kg}$ bebek doğurulması
- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma
- Maternal doğum ağırlığının $>4,1 \text{ kg}$ ya da $< 2.7 \text{ kg}$ olması
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve

hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı

Genç yaş (< 25 yaş), Hispanik dışı beyazlar, normal VKİ (<25 kg/m²),),
öncesinde glukoz intoleransı ya da olumsuz gebelik sonuçları olmayan GDM hikayesi olanlar ve birinci derece akrabalarda diyabet olmayan kadınlarda GDM riski düşüktür. Tablo 7’de risk sınıflamasına göre önerilen yaklaşımlar gösterilmiştir.

RİSK	KRİTERLER	ÖNERİLEN TARAMA
Düşük	Doğumda ve gebelik öncesi normal ağırlıkta olma Yaş<25 yıl 1°akrabalarda bilinen DM olmaması Normal glukoz metabolizması Olumsuz obstetrik hikaye olmaması	Tüm kriterler sağlanmalıdır Tarama için yükleme testine gerek yok
Orta	Yüksek prevalanslı etnik gruba mensup olmaması Düşük/yüksek risk grubuna dahil olmama Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenme ancak GDM olmaması	24-28.haftada 50 gr glukoz yükleme testi yapılmalı
Yüksek	Obezite 1°akrabalarda tip 2 dm hikayesi Önceki GDM hikayesi Gebelik dışı bilinen glukoz intoleransı Glukozüri	Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli; eğer DM saptanmazsa test 24-28.haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekrarlanmalı

Tablo 6- GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirmesi

2.6.5.Tarama ve tanı

Tanı konmamış aşikar diyabet, erken gebelik döneminde fetusun yüksek glisemik değerlere maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa yol açmaktadır. Tüm dünyada artan obezite ve diyabet epidemisi, üreme çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 DM olgusu ile karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Tanı konmamış tip 2 DM’li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (89,90). Taramada açlık PG, random glukoz ve HbA1c kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas

alınarak pregestasyonel DM araştırılır (Tablo 8) (91). Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126 mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 gr OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden değerlendirilir. Bu değerlendirmede 2 farklı yaklaşım önerilmektedir.

Aşık Diyabetes Mellitus	
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl
OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz ile)	≥200 mg/dl
Random PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları
HbA1c	≥%65

Tablo 7-Aşık tip 2 diyabetes mellitus tanı kriterleri (35)

2.6.5.1.İki basamaklı yaklaşım:

İlk olarak 50 gr glukoz yükleme ile tarama uygulanır. Takiben 1. saat glukoz >140 mg/dl olanlarda tanısal amaçlı 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulanır.

2.6.5.2.Tek basamaklı yaklaşım:

Tarama testi yapılmaz.75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısal test uygulanır.

2.6.5.3.Glukoz yükleme testi:

Son yemek zamanından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında yapılabilir. 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi değerlendirilir. Eşik değer olarak 140 mg/dl alındığında GDM'li kadınların %80-90'ı belirlenebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise OGTT gerekir. Glukoz yükleme testi pozitif olan kadınlarda GDM tanısı için 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. Glukoz yükleme testinde 1.saat PG>180 mg/dl olması GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapmaya gerek yoktur.

2.6.5.4.100 gr oral glukoz tolerans testi:

Bu test sonucunda en az 2 değer yüksek olduğunda GDM tanısı konulur. Yükselmiş değerler için Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ya da Carpenter ve Coustan tarafından onerilen eşik değerler kullanılır (92- 95) (Tablo 10).

2.6.5.5.75 gr oral glukoz tolerans testi:

Tek bir yüksek değer GDM için tanısaldır. Yüksek değerler için IADPSG tarafından onerilen değerler kullanılır (Tablo 10). 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığının daha yüksek olmasının sebebi, testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir yüksek değerin yeterli olmasıdır (96).

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı İçin Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Glukoz Düzeyi (Mg/Dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	-

Tabo 8- Oral glukoz tolerans testi ile GDM tanı kriterleri

Gestasyonel DM taraması ve tanısal yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

GDM tanı kriterlerinin oluşturulmasında temel oluşturan O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. 1964 yılında onerilen bu kriterler, 752 asemptomatik kadında uygulanan 3 saatlik OGTT verilerine göre belirlenmiştir (97). Ancak bu kriterler postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulmasına rağmen, daha çok GDM tanı kriteri olarak kabul grmştir. O'Sullivan ve Mahan'ın çalışmasında glukoz tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile lmştir. 1979'da NDDG glukoz m için plazma kullanılması gerektiğini bildirmiş ve yöntemlerdeki değişimlere göre eşik değerleri modifiye

ederek daha yüksek eşik değerleri önermiştir. Bunun nedeni, plazma glukozunun tam kana göre %11 daha yüksek olmasıdır. Carpenter ve Couston ise daha eski bir glukoz analiz metodu olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri biraz daha düşürmüştür. Oluşturulan bu kriterlerin, temelde ileride hiperglisemi gelişebilecekleri belirleyebilme amacıyla oluşturulmuş olması ve gebelik sırasındaki hipergliseminin maternal/fetal sonuçlarının ne olacağı tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması planlanmıştır (70). 23000'den fazla gebede uygulanan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendiren prospektif, göz lemsel bir çalışma olan HAPO verilerine göre maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu belirlenmiştir (2,14). Çalışmada maternal hipergliseminin 90. persentil üzerinde doğum kilosu ve kord kanı serum C-peptid düzeyleri, sezaryen ile doğum, neonatal hipoglisemi, erken doğum, omuz distosisi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklamps gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (98). HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değerin tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir (57). Ancak, IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da; birçok toplulukta GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında ciddi bir artış yapacağından oldukça tartışma yaratmış ve evrensel bir kabul görmemiştir. ADA 2011'de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir (93). Mart 2013'de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı'nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı

ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesi kararı alınmıştır (99). ACOG, 2013’de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (95). Son dönemlerde, WHO ve Endokrin Derneği de 2013 yılında kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir (4,34). ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu’nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Couston kriterleri ile iki basamaklı tanısal algoritm önerilmektedir (100). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) ise, 24-28. Haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını, 1.saat kesim noktası 140-180 mg/dl arasında olanlarda 75 gr glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir. 50 gr glukoz yükleme 1.saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmasına gerek yoktur. GDM tanısı için 75 gr OGTT de en az 2 ölçümün yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (0.st $\geq$ 95 mg/dl; 1.saat $\geq$ 180 mg/dl; 2.saat $\geq$ 155 mg/ dl) (101) (Tablo 11).

WHO	IADPSG -GDM tanı kriterleri
Endocrine Society	IADPSG -GDM tanı kriterleri
ADA	IADPSG -GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT) Ya da 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
NIH	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMD	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

Tablo 9- GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri

2.6.6. Tedavi

Tedavide amaç morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için normale yakın bir metabolik kontrol sağlamaktır. Gebelikte hafif düzeyli glukoz intoleransının tedavisi ile özellikle makrosomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan randomize çalışmalarda gösterilmiştir (102,103). Randomize çalışmaların ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü için 2013’de yapılan metaanalizi sonucu GDM’nin uygun yönetimi ile preeklampsi, 4 kg üzerinde doğum tartısı ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu saptanmıştır ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik

sonuçlar üzerine etki görülmemiştir (104).

Gebelik sırasındaki glisemik kontrol hedefleri; APG<95 mg/dl, öğün sonrası 1.saat <140 mg/dl ve 2. Saat <120 mg/dl olarak belirlenmiştir(95). GDM başlangıç tedavisi beslenmenin düzenlenmesi, glukoz monitorizasyonu ve egzersizdir. Eğer hayat tarzı değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedefler sağlanamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. Tedavinin değerlendirilmesinde kan glukozu monitörizasyonu önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık ve sonrası 1.saatte tokluk glukozu ve yataarken yapılan ölçüm ile hastanın kendi kendine glisemik takip yapması önerilir. Haftada en az 3 gün, 4-7 noktalı glisemik takip yapılmalıdır.

2.6.6.1. Medikal Nutrisyon Tedavisi

GDM'li gebelerde medikal nutrisyon tedavisi beslenme uzmanı tarafından verilmelidir. Amaç, anneyi ketozisden koruyarak normoglisemiye ve maternal VKİ'ne göre uygun kilo alımı için gerekli enerjiyi sağlamak, fetusun ve annenin iyilik halinin devamına katkıda bulunmaktır (105). Günlük toplam kalori, ideal vücut ağırlığına göre düzenlenir. Klinik pratikte kadınlarda enerji ihtiyacı genel olarak 1800-2500 Kcal/gündür. Düşük kilolu kadınlarda ($VKİ < 19,8 \text{ kg/m}^2$) 35-40 Kcal/kg/gün, normal kilolularda ($VKİ: 19,8- 29,9 \text{ kg/m}^2$) 30-32 Kcal/kg/gün, fazla kilolularda ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ise 24-25 Kcal/kg/gün olarak düzenleme önerilmektedir (106). İnsulin direnci, fizyolojik kortizol salgılamasına bağlı olarak sabahları en yüksek olduğundan ve öğün sonrası glukoz direk olarak öğünde tükettiğimiz karbonhidrat miktarına bağlı olduğundan; karbonhidrat bazlı enerjinin daha çok günün daha sonraki bölümlerinde tüketilmesi, kahvaltının daha küçük bir öğün olarak tüketilmesi önerilir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri ise günlük total kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile alınmalıdır. Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olarak diyet düzenlenir. Daha küçük porsiyonlarda ve sık yemek, öğün sonrası glukoz piklerini azaltarak daha iyi bir

doygunluk ve uyum sağ-lar. Gece açlık ketonemisi engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi gerekebilir. Diyet içeriği %50-60 karbonhidrat, %10-20 protein ve %25-30 yağ olarak düzenlenmelidir (106). Gebelik süresince alınacak kilo ile ilgili öneriler gebelik öncesi kiloya bağlıdır. Fazla kilolu kadınlarda ($VKİ > 29 \text{ kg/m}^2$) sadece 7 kg artış önerilirken, bu düşük kilolularda ($VKİ < 19,8 \text{ kg/m}^2$) 18 kg'a kadar çıkabilir (88).

2.6.6.2.Egzersiz

Kas kitlesini artıran egzersizler doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileş-tirir. Böylece hem açlık, hem de öğün sonrası glukoz konsantrasyonlarını azaltır (107). ADA, herhangi bir medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa GDM yönetim planı içinde orta düzeyde bir egzersiz programını desteklemektedir (108). Haftada 5-7 gün, ≥ 30 dakika süreli aerobik egzersiz (yürüyüş, jogging, yüzme, bisiklet...) önerilebilir.

2.6.6.3.İnsülin

GDM'li gebelerin yaklaşık %15'i sadece nutrisyonel tedavi ile glisemik hedeflere ulaşamaz ve insülin ile farmakolojik tedavi ihtiyacı oluşur. Glisemik hedef değerlere ulaşamaması dışında, gestasyonunun 29-30.haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir (109).

Gebelikte kullanımı onaylanan insülinler, orta etkili human NPH ve uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili human regüler insülin ve hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lisprodur (59,99,110). Uzun etkili insülin analogu olan glarjinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle gebelikte kullanımı henüz onaylanmamıştır (89,55). Regü- ler insüline göre hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi ve öğün sonrası glisemisini daha iyi kontrol edebilmesi nedeniyle hızlı etkili analog insülinler farmakolojik tedavide önerilmektedir (89).

İnsülin tedavi dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiler arasında farklılık gösterir. Çalışmaların

çoğunda glisemik kontrol için gerekli total gün lük insülin dozunun 0,7-2 ü/kg arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 ü/kg'dır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. 20-32.haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre %50'ye çıkabilen artışlar görülür. İnsülin uygulaması ile ilgili birçok protokol mevcuttur. Sık kullanılan protokollerden biri hesaplanan toplam insülin dozunun 2/3'ünü sabah öğün öncesi verilmesidir. Bu dozun 2/3'ünü orta etkili, 1/3'ü ise regüler insülin olmalıdır. Geriye kalan 1/3 doz ise eşit olarak bölünerek akşam yemeği öncesi verilen regüler insülin ve yatarken yapılan orta etkili human NPH olarak uygulanır. Diğer bir seçenek ise öğün önceleri uygulanan regüler insülin ve yatarken uygulanan NPH insülin protokolüdür (112). Başka bir yaklaşım da, insülin ihtiyacı olan hastada tedaviye gece yatarken uygulanacak 0,2 ü/kg, orta etkili insülin ile başlanmasıdır. Postprandial PG düzeyleri yüksek olanlarda öğün önceleri tedaviye hızlı etkili analog insülin eklenebilir. Yoğun insülin tedavisi ihtiyacı gösterenlerde ise başlangıç dozu; ilk trimesterde ortalama doz 0,7ü/kg iken, 2. trimesterde 0,8 ü/kg'a, 3.trimesterde ise 0,9-1ü/kg'a kadar artış gösterir (89).

TEMD önerisi, 2 haftalık diet tedavisine rağmen APG>105 ve/veya 1.saat PG>140 ise insülin başlanması şeklindedir. APG:105-120 mg/dl, 1.saat PG:120-160 mg/dl ise 0,3-0,4 ü/kg dozunda orta etkili insülin tek doz olarak gece uygulanması; APG>120 mg/dl ve 1.saat PG >200 mg/dl ise 0,7ü/kg/gün karışım insülinin 2 dozda uygulanması; kontrol sağlanamayanlarda ise bazal-bolus tedavisi ile izlemi önerilmektedir (101).

2.6.6.4.Gliburid

İnsan plasentası modelleri ile yapılan çalışmalarda, gliburidin plasentadan geçişinin yok sayılabilecek kadar az olduğu gösterilmiştir (113). Ayrıca, glukoz düzeylerini düşürmede ve gebeliğin olumsuz sonuçlarını azaltmada insülinler ile benzer etkiyi sağladıkları da çalışmalarda gözlenmiştir (114,115). Gliburid insülin salgılanmasını artırır ve glukoz toksisitesini kırarak insülin direncini düşürür.

Etkisi yaklaşık 4 saatte başlar ve 10 saat kadar sürer. Başlangıç dozu 2,5 mg olarak sabah alınır. Hedef glisemik değerler sağlanamazsa, doz 5 mg'a çıkarılır. 3-7 gün sonra akşama 5 mg eklenir ve hedef değerler sağlanana kadar 5 mg'lık doz artışları ile maksimum 20 mg/gün dozuna kadar çıkılabılır. Eğer bu dozlarda glisemik hedeflere ulaşılamazsa, tedaviye bazal insülin eklenmesi ya da oral ajan kesilerek insülin tedavisine başlanması gerekir (116,117). Son dönemde yapılan bir metaanalizde, gliburid ile neonatal hipoglisemi ve makrozomi risklerinin insüline göre daha fazla olduğu saptanmıştır (118)

2.6.6.5. Metformin

Metformin plasentayı geçer ve fetal fizyolojiyi direk olarak etkileyebilir. Ancak çalışmalarda metformin ile konjenital anomali sıklığında artış görülmemiştir. Muhtemelen adenosin monofosfat kinaz enzimini aktive ederek insülin duyarlılığını artırır. Metforminin GDM tedavisinde insülin ile benzer gebelik sonuçları sağladığı ancak kilo artışında azalma ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (119). Ancak bazı küçük, retrospektif kohort çalışmalarda perinatal kayıp ve preeklampsi oranlarını artırdığı yönünde bulgular olduğu da belirtilmektedir (120). Anne karnında iken oral ajanlara maruz kalan çocukların uzun süreli takip verilerinin az olması nedeniyle, ADA GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını önermektedir. ACOG önerisi ise metformin ve gliburidin tedavide kullanılabileceği yönündedir. Her iki ilacın da gebelik sırasında kullanımı açısından FDA onayı yoktur.

Gestasyonel DM, hem anne hem de fetus için kısa ve uzun dönemli komplikasyonlara yol açmaktadır. Tüm dünyada GDM taraması için en uygun testin ne olduğu ile ilgili tartışma devam etmektedir. Bu konu ile ilgili daha kesin kanıtlar elde edilene dek, diyabet ve jinekoloji derneklerinin güncellenmiş kılavuzları ışığında her gebe kadının hiperglisemi açısından taranması ve yüksek riskli grubun uygun test ile değerlendirilmesi gereklidir. İki basamaklı test maliyet etkin olsa da, 24-28.haftalar arasında yapılan tek basamaklı 75 gr glukoz ile

OGTT de pratik ve akıllı- ca bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. GDM tanı- sı konulduğunda uygun medikal nutrisyon tedavisi ve egzersiz ile 1-2 hafta içinde hedef glisemik değerlerin sağlanamaması halinde farmakolojik tedavi başlanması gereklidir. Doğum sonrası insülin direnci normale dönüp, hiperglisemi ortadan kalksa da; bu kadınlarda tip 2 DM gelişme riski yüksek olduğundan postpartum takipleri önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel analitik çalışma 23 Eylül - 30 Kasım 2014 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Kartal Lutfi Kırdar Eğitim araştırma hastanesi kadın doğum gebe polikliniğine gelen 24-28 gebelik haftasında olan 114 gebe ile yapıldı. Kadınların doppler ultraspn ile gebe takip parametreleri, gebelik haftası tayini, kilo, boy , biyoimpedans cihazı ile kas kütlesi (kg/m²) ne bakıldı, ko-morbidite(diyabetes mellütüs, hipertansiyon), sigara durumu sorgulandı. Hastalar sarkopeni varlığı biyoimpedans cihazı ile kas kütlesi ile tayin edilmeye çalışıldı, gestasyonel diyabet içinde 50 gr ve 75 gr OGGT (oral glukoz tolerans testi) sonuçlarına bakıldı. Çalışmaya 24-28 hafta dışında ki gebeler, ve çalışmaya katılmak istemeyen gebeler dahil edilmedi. Helsinki Bildirgesi İnsan Gönüllüleri Üzerindeki Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkelerine uyuldu. Gestasyonel diyabet tanısı için 50 gr OGTT de 1. Saat glukozun >140 olanlara 75 gr OGTT yapıldı, tanı kriteri olarak Dünya Sağlık Örgütü gestasyonel diyabet tanı kriterleri kullanıldı. Gebelerde sarkopeni biyoimpedans analizi referans değeri bulunmadığı için SMI(skeletal muscle index) sarkopeni indeksi alt sınırı 16 kg/m² olarak alındı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri

değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışma 23 Eylül - 30 Kasım 2014 tarihleri arasında 114 gebe kadın ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin yaşları 18-42 arasında değişmekte olup ortalaması 29.58 ± 5.85 yıldır.

Kadınların kiloları 50 ile 133 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 73.23 ± 13.35 kg'dır. Kadınların SMI indeksleri 14.21 ile 23.94 arasında değişmekte olup, ortalaması 17.41 ± 1.93 'tür. Kadınların 19'unda (%83.3) sigara kullanımı, 37'sinde (%32.5) ko morbidite, 1'inde (%0.9) hipertansiyon, 2'sinde (%1.8) diyabet, 10'unda (%8,8) gestasyonel diyabet ve 29'unda (%25.4) sarkopeni görülmektedir (Tablo 10).

Tablo 10: Kadınlara ilişkin parametrelerin dağılımı (N=114)

	Min-Maks	Ort±SS
Yaş (yıl)	18-42	29,58±5,85
Kilo (kg)	50-133	73,23±13,35
SMI indeksi	14,21-23,94	17,41±1,93
	n	%
Sigara	19	83,3
Ko morbidite	37	32,5
HT	1	0,9
DM	2	1,8
GDM	10	8,8
Sarkopeni	29	25,4

Gestasyonel diyabet görülen kadınların yaş ve kilo ortalaması, gestasyonel diyabet görülmeyen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$; $p<0.01$).

Gestasyonel diyabet görülen kadınların SMI indeksi ortalaması, gestasyonel diyabet görülmeyen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.01$).

Gestasyonel diyabet durumlarına göre sigara kullanımı, ko morbidite, hipertansiyon, diyabet ve sarkopeni görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 11: Gestasyonel diyabet durumlarına göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi

	GDM		p
	Yok	Var	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	29,18±5,87	33,7±3,95	¹ 0,019*
Kilo (kg)	72,21±13,22	83,8±10,12	¹ 0,008**
SMI indeksi	17,23±1,89	19,37±1,13	¹ 0,001**
Sigara, n (%)	19 (%18,3)	0 (%0)	² 0,209
Ko morbidite, n (%)	33 (%31,7)	4 (%40)	² 0,725
HT, n (%)	1 (%1)	0 (%0)	² 1,000
DM, n (%)	2 (%1,9)	0 (%0)	² 1,000
Sarkopeni, n (%)	29 (%27,9)	0 (%0)	² 0,063
¹ Studen t Test	² Fisher's Exact Test		[*] $p<0.05$ ^{**} $p<0.01$

Sarkopeni görülmeyen kadınların yaş ve kilo ortalaması, sarkopeni görülen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.01$).

Sarkopeni görülmeyen kadınların SMI indeksi ortalaması, sarkopeni görülen kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.01$).

Sarkopeni durumlarına göre sigara kullanımı, ko morbidite, hipertansiyon ve diyabet görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Sarkopeni durumlarına göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi

	Sarkopeni		p
	Var	Yok	
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	26,69±5,35	30,56±5,71	¹ 0,002**
Kilo (kg)	62,41±7,32	76,92±12,95	¹ 0,001**
SMI indeksi	15,34±0,47	18,12±1,71	¹ 0,001**
Sigara, n (%)	5 (%17,2)	14 (%16,5)	² 1,000
Ko morbidite, n (%)	7 (%24,1)	30 (%35,3)	³ 0,380
HT, n (%)	0 (%0)	1 (%1,2)	² 1,000
DM, n (%)	0 (%0)	2 (%2,4)	² 1,000

¹Studen t Test

²Fisher's Exact Test

³Continuity (Yates) Düzeltmesi

**** $p<0.01$**

5.TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda sarkopeni ile GDM arasında bir ilişki olmadığını gösterdik. Aksine kas kütle ölçümü değeri olan SMI'nin GDM'de daha yüksek olduğunu bulduk.

Literatürde gestasyonel diyabet ve sarkopeni ilişkisini araştıran yapılmış çalışma mevcut değildir. Ancak tip 2 diyabetli hastalarda sarkopeni sıklığının arttığına yönelik birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri Kore halkına yapılmış, vakaların diyabetik ve non diyabetik olarak sınıflandırılarak, SMI indekslerinin ölçüldüğü "Prevalents and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes" isimli Kore çalışmasıdır (123). Toplam 810 (414 diyabetli hasta, 396 kontrol grubu)kişiye yapılmış olan bu çalışmada tip2 diyabetlilerde sarkopeni prevalansı %15.7 iken non diyabetik grupta diyabet prevalansı % 6.9 saptanmıştır. Ancak batı ülkelerindeki yaşlı popülasyon ile yapılmış "Health ABC study" isimli diğer bir çalışmada diyabetik hastaların kas kütlesi ve yağ oranı yüksek saptanmıştır ve non diyabetiklere oranla sarkopeni sıklığı azalmış tespit edilmiştir. Burada etnik faktörün rolü gözlemlenmektedir. Koreli tip 2 diyabetlilerin zayıf olması, Avrupa ve batı ülkelerindeki tip 2 diyabetli hastaların ise kilolu olmasından kaynaklanan sarkopeni prevalansları arasında farklılık gözlenmektedir. Diyabetik hastalarda genel olarak sarkopeni prevalansının yüksek olmasının altında yatan bir neden de diyabetin özellikle yaşlılarda erken immobiliteye neden olması ve frailitenin daha erken başlamasından kaynaklanmaktadır. Ancak genç popülasyonda, örneğin çalışmamızda olduğu gibi doğurganlık çağındaki gebe kadınlarda frailiteden bahsetmemiz mümkün değildir.

Yaptığımız çalışmada gerçek sarkopenili hasta saptayamadık, bunun nedeni biyoimpedans analizinin (BIA) gebelere göre tanımlanmış bir cut off değeri olmayışı, gebelerin genç popülasyonda yer alması ve Türkiye'de ki gebeler

dikkate alındığında da malnutrisyon oranının düşük olması sayılabilir. SMI

indeksini cutoff noktasını 16kg/m² olarak aldık. Burdaki amacımız SMI

indeksleri arasında ilişkiyi saptamak, sarkopeni tanısı almasa da sarkopeniye daha

yakın olan hasta grubunu belirlemektir. Ancak GDM li hastalarda beklediğimiz tersine SMI indekleri daha yüksek saptanmış olup, çalışmaya dahil olmayan hastalara göre sarkopeniden daha uzak değerlere sahiptirler. Gebelikte toplam vücut su ve yağ oranı artmaktadır. Sarcopenia and analysis body composition (124) isimli Advances in Nutrition isimli dergide yayımlanmış bir çalışmada kas kitlesinde ki zayıflamanın sonrasında kas içine yağ ve bağ doku infiltrasyonu olduğundan bahsetmektedir. Bu durum miyosteatozis olarak da isimlendirilmektedir. Bu da SMI indeksi azalmasının yağ dokusunda artış ile olabileceğini de göstermektedir. SMI ile total vücut yağı yakından ilişkilidir, SMI de ki artış çoğunlukla total vücut yağ artışı ile birliktedir. Sarkopenik obeziteyi tanımlayıcı indeksler de tanımlanmıştır; SMI/viseral yağ doku alanı kas yağ dokusu oranı(MFR) olarak da adlandırılmaktadır. MFR metabolik sendromla direkt olarak ilişkili bulunmuştur.

Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology(125) isimli çalışmada , yaşlılardaki kas kütlesi kaybı artmış yağ doku kütlesi ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlılarda ki SMI ile visceral yağ doku kütlesi arasındaki imbalans metabolik hastalıklar ve mortalite üzerinde de sinerjistik etki oluşturmaktadır. Bu imbalans bazı hastalarda üst düzeydedir ve obezite ve sarkopeni birlikteliği mevcuttur. Bu ikisinin bir arada olduğu klinik durum sarkopenik obezite olarak adlandırılmaktadır. Kas kütlesinin azalması (sarkopeni) ve kas gücünün azalması(diyapeni) yaşlılık süresince fiziksel aktivitenin azalmasına neden olmaktadır. Kas kütlesinde ki azalma ve fiziksel aktivitede ki kısıtlılılık total enerji harcamasında azalmaya neden olmakta , bu da özellikle visceral yağ birikimi olmak üzere vücutta yağ birikimine neden olmaktadır. Visceral yağ doku birikimiyle birlikte vücuttaki en geniş insülin yanıtı hedef doku olan kas kütlesinin kaybı , insülin direnci gelişmesine ve bu da metabolik sendroma neden olmaktadır. Bununla birlikte visceral yağ dokusundaki artış kaslar üzerindeki direkt katabolik

etkilerinin yanında proinflatuar sitonkinlerin sekresyonunu artırmakta ve sonuçta insülin direncini tetiklemektedir . Bu sebeple ki kas kitlesi kaybı ile yağ doku birikimi arasındaki birliktelik sarkopenini daha da artmasına, metabolik problemlere ve inflamasyona neden olmaktadır. Araştırmacılar hastaların SMI si ile metabolik sendrom arasında ciddi bir ilişki saptamıştır. Gebelerde yağ kitlesinin artış izlenmektedir. Ancak çalışmamızda yağ kitlesinin artmış olduğu gebelerde SMI yüksek saptandı. Literatürde yağ kitlesinin artmasıyla kas kitlesinin azaldığını gösterir çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda GDM tanılı hastalar tüm gebeler arasında %8.8 orana sahipti. Toplam gestasyonel diyabetli gebe sayısı 10 idi. GSM li gebelerin sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarından biriydi.



6.SONUÇ

Biz bu çalışmada gestasyonel diyabeti olan hastalarda sarkopeni ölçütü olan SMI indeksini yüksek saptadık. Bu da bize GDM ile sarkopeni arasında doğru orantılı bir ilişki olmadığını gösterdi.

Sarkopeni durumlarına göre sigara kullanımı, ko morbidite, hipertansiyon ve diyabet görülme oranları arasında da ilişki saptanmadı. GDM si olan gebelerde kilo anlamlı derecede yüksek saptandı. Gestasyonel diyabeti olanlarda ko-morbidite oranı GDM si olmayanlara göre daha düşük saptandı. Sonuç olarak biz bu çalışmada GDM hastalarında sarkopeni açısından baktığımız SMI indekslerini yüksek saptadık, bu da bize gestasyonel diyabetli hastaların sarkopeniden daha uzak olduğunu göstermiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5:217-28.
2. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1142-8.
3. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13:1-7.
4. Thomas DR. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2010; 26:331-46.
5. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-63.
6. Frisoli A Jr, Chaves PH, Ingham SJ, Fried LP. Severe osteopenia and osteoporosis, sarcopenia, and frailty status in community-dwelling older women: Results from the Women's Health and Aging Study (WHAS) II. *Bone*. 2010 ;48:952-957
7. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:829-34.
8. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:769-74.
9. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059-64.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing Epub* 2010 Apr 13. ; 39:412-23.
11. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al; Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1216-23.
12. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A*

Biol Sci Med Sci 2003; 58:911-6.

13. Topinkova E. Aging, disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008; 526-11.

14. Hairi NN, Cumming RG, Naganathan V, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Creasey H, et al. Loss of Muscle Strength, Mass (Sarcopenia), and Quality (Specific Force) and Its Relationship with Functional Limitation and Physical Disability: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:2055-62.

15. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010; 29:154-9.

16. Erim Z, Beg MF, Burke DT, de Luca CJ. Effects of aging on motor-unit control properties. *J Neurophysiol* 1999; 82:2081-91

17. Thornell LE, Lindstrom M, Renault V, Mouly V, ButlerBrowne GS. Satellite cells and training in the elderly. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13:48-55.

18. Brink M, Wellen J, Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. *J Clin Invest* 1996; 97:2509-16.

19. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006; 119:9-17.

20. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008; 12:433-50.

21. Combaret L, Dardevet D, Béchet D, Taillandier D, Mosoni L, Attaix D. Skeletal muscle proteolysis in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12:37-41.

22. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:656-9.

23. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1120-4.

24. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95:1851-60.

25. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16:481-6.

26. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63:160-4.
27. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al; Health, Aging and Body Composition Study. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:251-9.
28. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67:387-9.
29. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR. Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clin Geriatr Med* 2006; 22:256.
30. Misic MM, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults. *Gerontology* 2007; 53:260-6.
31. Taaffe DR, Duret C, Wheeler S, Marcus R. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:12-14.
32. Roth SM, Martel GF, Ivey FM, Lemmer JT, Tracy BL, Metter EJ, et al. Skeletal muscle satellite cell characteristics in young and older men and women after heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:240-247.
33. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 27-59
34. Wolfe RR, Miller S, Miller K. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 2008; 27:675-84.
35. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr* 2010; 29:18-23.
36. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, Morais JA. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:422-9.
37. Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, Roux C, Valensi P, Ferriere F, et al. Nutritional status after short-term dietary supplementation in hospitalized malnourished geriatric patients. *Clin Nutr* 2001; 20:225-33.
38. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1630-7.

39. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4351-8.
40. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4481-90.
41. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol E Pub* 2006; 575:305-15.
42. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330:1769-75.
43. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:32-88.
44. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:101-15.
45. Rhoden EL, Morgentaler A. Medical progress-risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; 350:482-92.
46. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast, cancer and mammography in healthy postmenopausal women-the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
47. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-16.
48. Bischoff-Ferrari HA. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. *J Nutr Health Aging* 2009; 13:737-41.
49. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:2063-8.
50. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc Epub* 2010; 58:1299-310.
51. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE,

Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:36-92

52. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359:926-30.

53. Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:961-6.

54. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. January 2003; 26(1), 103–5.

55. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 29 (1) January 2006, 43–8

56. Gabbe SG, Graves C. Management of diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:857–68.

57. Siribaddana SH, Deshabandu R, Rajapakse D, Silva K, Fernando DJ. The Prevalence of Gestational Diabetes in a Sri Lankan Antenatal Clinic. *Ceylon Med J*. 1998 Jun; 43(2):88–91.

58. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.

59. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.

60. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. American Diabetes Association, Suppl 2: 56-75

61. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-58.

62. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.

63. 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* 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.

64. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational

diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.

65. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008.*BMJ Open* 2014;4:53-94.

66. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL, et al. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes:a large, population based study in Ontario, Canada.1996-2010. *Diabetes Care* 2014;37:1590-6.

67. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Tryan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health* 2013;103:e65-72.

68. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013;36:1209-14.

69. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:176-85.

70. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.

71. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24.

72. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes:a systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.

73. Gundersen EP, Chiang V, Pletscher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, et al. 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* 2014;3:49-67.

74. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.

75. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:969-74.

76. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, MølstedPederson L, Homnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
77. Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S. Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J(Engl)* 2000;113:759-62
78. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab* 2010;36:617-27.
79. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:23.
80. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
81. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911-6.
82. Langer O. Obesity or diabetes: which is more hazardous to the health of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;1-5.
83. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring. *Immunometabolism* 2013;1:1-9.
84. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, et al. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics* 2013;8:935-43.
85. Claesson R, Aberg A, Marsal K. Abnormal fetal growth is associated with gestational diabetes mellitus later in life: population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:652-6.
86. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.
87. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
88. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-5.
89. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus: Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>

90. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM 2013;98:4227-49.
91. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
92. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013;122:406-16.
93. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982;144:768.
94. Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Overview and commentary on first session. Diabetes Care 1998;21(Suppl2):B58-9.
95. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2000;23(Suppl1):S4.
96. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care 2012;35:526- 8.
97. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278-85.
98. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis. PLoS One 2014;9:e92485.
99. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference:diagnosing gestational diabetes mellitus.NIH Consens State Sci Statements 2013;29:1-31.
100. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl1):S1-93.
101. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu-2013:27
102. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-86.
103. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-48.

104. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical applications of research. *Ann Intern Med*. 2013;159:123-9.
105. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
106. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
107. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:54.
108. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33:e147-67.
109. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S200-5.
110. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brønsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes: a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7.
111. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007;114:453-7.
112. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-7.
113. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy: understanding the mechanisms of transplacental transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:224-8.
114. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:827-36.
115. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014;38:508-15.
116. Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of

gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:51-5.

117. Rosenn BM. The glyburide report card. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:219-23.

118. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Adv Med Sci* 2014;59:95-101.

119. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.

120. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507- 11.

121. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65-76.

122. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59:1310-21.

123. The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) *Diabetes Care.* 2010 Jul; 33(7): 1497–1499

124 . Sandra M. Riberio L. and Joseph J. Kehayias. *Advances in nutrition,* May 2014; vol 5 : 260-267

125. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia : Definition, Epidemiology and Pathophysiology. *J Bone Metab.* 2013 May;20(1):1-10.



















