T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Biyokimya Anabilim Dalı

GEBELİKTE FARKLI GLİKOZ TOLERANS DERECELERİNİN ADİPOSİTOKİNLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Tülin İskurt SARAÇ

(Tez Danışmanı)
Doç. Dr. Ayşegül TELCİ

İSTANBUL,2010

Bu tez İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğince desteklenmiştir.
Proje No: T-923/06102006

ÖNSÖZ

Biyokimya uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkılarından dolayı başta Bölüm Başkanımız Prof. Dr. Müjdat UYSAL olmak üzere saygıdeğer tüm hocalarıma,

Tez çalışma ve hazırlama sürecinde bana yol gösterip desteğini esirgemeyen sevgili danışmanım Doç.Dr. Ayşegül TELCİ'ye,

Dört yıl boyunca güzel günler geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm personelimize,

Rotasyonlarım ve tez çalışmalarım sırasında gösterdikleri içtenlik, yardım ve destekleri için Endokrinoloji ve Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı tüm çalışanlarına,

Bana ve çocuklarıma gösterdiği tüm özveri ve emekleri için sevgili anneme,

Varlıkları bana manevi destek sağlayan, yaşamın bana sunduğu en güzel armağanlar olan eşim, oğlum ve kızıma,

Teşekkür ederim…

Dr. Tülin İSKURT SARAÇ
İSTANBUL 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……III
İÇİNDEKİLER……...IV
KISALTMALAR.....V
ÖZET VI
SUMMARY VIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....1
2.GENEL BİLGİLER.....3
2.1.DİABETES MELLİTUS.....3
2.1.1.DİABETES MELLİTUS'TA TANI 3
2.1.2.DİABETES MELLİTUS'TA SINIFLAMA.....5
2.2.GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS 6
2.2.1.GEBELİK VE DİYABET.....6
2.2.2.GESTASYONEL DİYABETTE TARAMA VE TANI 7
2.2.3.GESTASYONEL DİYABET SONRASI TİP 2 DM……12
2.3.İNSÜLİN DİRENCİ.....12
2.4.ADİPOZ DOKU VE ADİPOKİNLER 14
2.4.1.ADİPONEKTİN.....16
2.4.2.İNTERLÖKİN-6.....18
2.4.3.LEPTİN.....20
2.4.4.REZİSTİN.....22
2.4.5.TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR – ALFA 24
2.4.6.VİSFATİN.....27
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....31
3.1.OLGULARIN SEÇİMİ VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI 31
3.2. ANALİZLER.....32
3.2.1.BİYOKİMYASAL PARAMETRELER 32
3.2.2.ELISA YÖNTEMİYLE ÖLÇÜLEN PARAMETRELER 34
3.3.İSTATİSTİK İNCELEMELER.....37
4. BULGULAR 38
4.1. GENEL ÖZELLİKLER.....38
4.2.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ 39
4.3. ELISA YÖNTEMİYLE BAKILAN PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ……44
4.4. PARAMETRELERİN BİRBİRLERİ İLE KORELASYONLARI……..…..48
5.TARTIŞMA 51
6.KAYNAKLAR: 57
7.ÖZGEÇMİŞ.....77

KISALTMALAR

A1C :	Glikolize hemoglobin
ACOG:	Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji
Acrp30:	Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
ADA:	Amerikan Diyabet Birliği
AdipoR:	Adiponektin reseptör
ApM1:	Adipose most abundant gene transcript
BAG:	Bozulmuş açlık glikozu
BGT:	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BMI:	Beden kitle indeksi
BYD:	Beyaz yağ dokusu
CIGMA:	Glikozun sürekli infüzyon modeli
CRP :	C- reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
FPG:	Açlık plazma glikozu
GBP28 :	Gelatin binding protein of 28 kDa
GCT:	Glikoz yükleme testi
GDM:	Gestasyonel diabetes mellitus
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HECT:	Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi
HOMA:	Homeostasis Model Assesment
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assessment-İnsülin direnci
hsCRP:	Yüksek çözünürlüklü C- reaktif protein
IFG:	Bozulmuş açlık glikozu
IGT:	Bozulmuş glikoz toleransı
IL:	İnterlökin
KYD:	Kahverengi yağ dokusu
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
NAD:	Nikotin adenin dinükleotid
NDDG :	Ulusal diyabet veri grubu
NGT:	Normal glikoz toleransı
Ob-R-L:	Leptin reseptör uzun form
Ob-R-S:	Leptin reseptör kısa form
OGTT:	Oral glikoz tolerans testi
PBEF:	Pre-B hücre koloni uyarıcı faktör
PPAR:	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
RELM:	Resistin like molecules
T2DM:	Tip 2 diabetes mellitus
TNFR1:	TNF-α reseptör tip 1
TNFR2:	TNF-α reseptör tip2
TNF-α :	Tümör nekrozis faktör- α
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
VLDL:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan ve doğumla birlikte ortadan kalkan glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebeliğin en sık rastlanan metabolik komplikasyonu olan gestasyonel diyabet hem obstetrik komplikasyonlara sebep olur hem de gebeliği izleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişme riskinde önemli artışa yol açar. Farklı popülasyonlarda, gebeliklerin %1 - %14'i GDM ile komplike olmaktadır.

Gebelik fetusun optimum beslenmesi için gerekli bir seri metabolik değişiklik sonucunda gelişen insülin direnci ile karakterizedir. Normal gebelikte insülin duyarlılığı giderek azalır, GDM da insülin direncinin en yüksek olduğu ikinci trimesterin sonunda ortaya çıkar. Gestasyonel diyabetin klinik olarak tanısının konması GDM'ye bağlı komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle, risk altındaki grubu belirlemek için, ikinci trimester sonunda oral glikoz tolerans testi ile GDM taraması yapılır.

Ülkemizde, GDM taraması 24.-28.haftalarda iki aşamalı yaklaşım ile yapılmaktadır. Buna göre, 50 g oral glikoz ile yapılan yükleme testinde (GCT), kan şekeri eşik değeri olan 140 mg/dL'yi aşarsa 100 g glikoz ile yapılan 3 saatlik tanısal oral glikoz tolerans testine (OGTT) geçilir. Tanısal testte en az iki anormal değer GDM tanısı koydurur.

Gestasyonel diyabetin ileride gelişecek tip 2 diyabet riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir. Ancak, gestasyonel diyabet tanısı kriterlerini taşımayan, sadece tarama testi (GCT) değeri eşik değeri aşan ve normal glikoz toleransına (NGT) sahip olduğu kabul edilen gebelerde gelecekte diyabet gelişme riski, tarama testi değeri eşik değerin altında olan yaşıtlarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Gebelik ve gebelik komplikasyonlarında görülen insülin direncinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Adipoz dokudan kaynaklanan ve adipositokin denilen leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin 6 (IL-6) ve yeni keşfedilmiş olan rezistin ve visfatin gibi hormonlar insülin direncinin potansiyel medyatörleri olarak araştırılmaktadır. Normal gebelikte maternal enerji metabolizması ve insülin duyarlılığını düzenleyen adipositokinlerin GDM gibi gebelik komplikasyonlarında da rolünün olduğu düşünülmektedir.

Adipositokinlerin normal ve GDM'lu gebelerdeki düzeyleri çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Tarama testi sonucu anormal olan ama tanısal OGTT sonucuna göre GDM tanısı konmayan ve normal glikoz toleransına sahip olduğu düşünülen gebelerde adipositokin düzeyleri araştırılmamıştır.

Çalışmamızda tarama testi değeri normal olan normal glikoz toleranslı (NGT), tarama testi değeri anormal olmakla birlikte tanısal OGTT'inde GDM tanısı almayan, glikoz toleransı hafif derecede bozuk olmasına rağmen normal glikoz toleranslı olarak kabul edilen (BGT) ve tarama testi değeri anormal olup tanısal OGTT'inde de GDM tanısı konan, yaş ve beden kitle indeksi (BMI) açısından benzer üç grup gebede biyokimyasal parametrelerin yanısıra insülin, insülin direnci (HOMA-IR) ve adipositokin düzeylerini araştırdık.

Sonuç olarak, glikoz toleransı hafif derecede bozuk olan BGT grubundaki gebelerin adiponektin, leptin, rezistin ve visfatin değerleri normal glikoz toleransına sahip gebelerden çok GDM grubundaki gebelerinkine benzemektedir. Bulgularımız normal olduğu düşünülerek takip edilmeyen bu gebelerin, gebelikten sonraki yıllarda diyabet gelişme riskinin artmış olduğu da bildirildiğinden, doğum sonrasında rehberlik ve diyabet önleme stratejilerinden yararlanabilecekleri varsayımını desteklemektedir.

SUMMARY

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance that appears or is first recognized during pregnancy and resolves with delivery. Being the most frequent metabolic complication of pregnancy, GDM is associated with increased risks of adverse obstetrical outcomes and developing type 2 diabetes in the years following the index pregnancy. Depending on the population studied, 1 to 14% of all pregnancies are complicated by GDM.

Human pregnancy is characterised by a series of metabolic changes that promote the development of insulin resistance to optimise fetal nutrition. Normal pregnancy is associated with a progressive decline in insulin sensitivity, and GDM develops at the end of the second trimester during which insulin resistance is at its maximum.It is important that GDM is diagnosed clinically, so that the potential complications are prevented. Therefore, pregnant women are screened for GDM by oral glucose tolerance test (OGTT) in late second trimester to determine the group under risk.

In Turkey, gestational diabetes screening is performed between 24-28 weeks, following a two-step approach. The screening glucose challenge test (GCT) involves drinking a solution containing 50 g of glucose, and measuring blood glucose level 1 hour later. If blood glucose level exceeds 140 mg/dL, diagnostic 3-hour oral glucose tolerance test with 100 g of glucose is performed. Gestational diabetes mellitus is diagnosed by two or more abnormal glucose values on 3-h OGTT.

It has long been recognized that GDM is associated with an increased risk of subsequent type 2 diabetes. However, it has recently emerged that women who have a pregnancy complicated by an abnormal GCT, but who do not have GDM and accepted as having normal glucose tolerance (NGT), are at incrased risk of subsequent diabetes, compared with their peers with a normal GCT.

Underlying mechanisms of insulin resistance in pregnancy and pregnancy disorders are not fully understood. Recent investigations have focused on several new potential mediators of insulin resistance, including adipose tissue-derived hormones, called adipocytokines, including leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin 6 (IL-6), and the newly discovered resistin and visfatin. Besides regulating maternal energy metabolism and insulin sensitivity in normal pregnancy, adipocytokines have been implicated in pregnancy complications such as GDM.

Various studies investigating adipocytokine levels in normal and GDM complicated pregnancies have yielded contradictory results. Adipocytokine levels of pregnant women whose screening test results are abnormal but not diagnosed as GDM, and accepted as having normal glucose tolerance (NGT) have not been investigated.

In conclusion, adiponectin, leptin, resistin and visfatin levels of the pregnant women in the BGT group who had mild dysglycemia were much like those of the GDM group, rather than the NGT group. It has been reported that even in the absence of GDM, women with an abnormal GCT in pregnancy have a significantly increased risk of developing diabetes in the years following the pregnancy. However, this group of at-risk young women are not recognized and do not receive any follow-up after the pregnancy. Our data support the hypothesis that these women may benefit from postpartum surveillance and diabetes prevention strategies.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak tanımlanır (1). Gebeliğin en sık rastlanan metabolik komplikasyonu olan gestasyonel diyabet bütün doğumlardaki komplikasyonların %3-%5'inden sorumludur (2,3). Kısa ve uzun vadede önemli sonuçlar ile ilişkilendirilmiş olan gestasyonel diyabet, kısa vadede fetal makrozomi ve artmış doğum ağırlığına bağlı obstetrik komplikasyonlara sebep olur (4). Uzun vadede, GDM hikayesi olan kadınlardaki kronik insülin direnci ve bunun altında yatan pankreatik β-hücre fonksiyon bozukluğu, gebeliği izleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişme riskinde önemli artışa yol açar (5,6). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 - %14 arasında değişmektedir (7).

Gestasyonel diyabetin klinik olarak tanınması önemlidir, çünkü alınacak tedbirler ile GDM'ye bağlı perinatal morbidite ve mortalite azaltılabilir (8). Bu nedenle, gebe kadınlar glikoz toleransının bozulduğu ikinci trimester sonunda, 24-28.haftalarda, oral glikoz tolerans testi ile GDM açısından taramaya tabi tutulmaktadır.

Ülkemizde GDM tanısı için iki aşamalı yaklaşım kullanılmaktadır. Buna göre, birinci aşamada yapılan tarama testinde 50 g'lık oral glikoz yüklemesinden (GCT) 1 saat sonra ölçülen plazma veya serum glikoz konsantrasyonu 140 mg/dL'yi aşıyorsa 100 g'lık glikoz ile yapılan 3 saatlik tanısal oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulanır. Gebelikteki anormal glikoz toleransı için bugün kullanılan kriterler ilk olarak O'Sullivan ve Mahan (9) tarafından teklif edilip Carpenter ve Coustan (10) tarafından modifiye edilmiştir. Tanısal OGTT testindeki iki veya daha fazla anormal değer GDM tanısı koydurur.

Gestasyonel diyabetin ileride gelişecek tip 2 diyabet riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmekle birlikte, yeni yapılan çalışmalar ile gebelikte yapılan tarama testinde eşik değeri aşan herhangi bir derecedeki anormal değer, doğumdan 3 ay sonraki dönemde artmış glikoz intoleransı riski ile ilişkili bulunmuştur (11-14). Gestasyonel diyabet tanısı kriterlerine sahip olmayan, sadece tarama testi (GCT) değeri eşik değeri aşan normal glikoz toleransına (NGT) sahip gebelerde gelecekte diyabet gelişme riski, tarama testi değeri eşik değerin altında olan yaşıtlarına göre daha yüksek bulunmuştur (15).

Gebelik giderek azalan insülin duyarlılığı ile karakterizedir. Fetus-plasenta biriminin büyümesi ile paralel giden bu azalma glikozun fetusa doğru yönlendirilmesini kolaylaştırır

(16). Gebelikte normal olarak kabul edilen insülin direnci GDM gibi gebelik komplikasyonlarında daha da belirginleşir (17).

Gebelik ve gebelik komplikasyonlarında görülen insülin direncinin sebebinin plasenta hormonları (18) ve artmış maternal adipozite (19) olduğu düşünülmekle birlikte altta yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. İnsülin direncinin potansiyel medyatörlerini araştıran çalışmalar son yıllarda adipoz dokudan kaynaklanan ve adipositokin denilen hormonlara odaklanmıştır (20,21). Gebelik sırasında leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin 6 (IL-6) ve yeni keşfedilmiş olan rezistin ve visfatin plasenta tarafından da salgılanmaktadırlar (22-27). Normal gebelikte maternal enerji metabolizması ve insülin duyarlılığını düzenlemenin yanısıra adipositokinlerin GDM gibi gebelik komplikasyonlarında da rolünün olduğu düşünülmektedir (28-30).

Adipositokinlerin normal ve GDM'lu gebelerdeki düzeyleri çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (31-37). Ancak 50 g'lık tarama testinde (GCT) 1. saatteki serum glikoz değeri 140 mg/dL'lik eşik değeri aşan ama 3 saatlik tanısal OGTT kriterlerine göre glikoz toleransı normal (NGT) kabul edilen gebelerde adipositokin düzeyleri araştırılmamıştır. Her ne kadar anormal GCT'yi takip eden normal OGTT klinik takip gerektirmeyen bir durum olarak kabul edilse de; bu ılımlı disgliseminin obstetrik ve doğum sonrası metabolik fonksiyon açısından ne anlama geldiğini araştıran çalışma sayısı çok sınırlıdır. GDM'lu olmamasına rağmen anormal GCT değerine sahip gebelerde takip eden yıllarda diyabet gelişme riski daha yüksek olduğundan (15) bu grup kadının daha iyi araştırılması, belki de, doğum sonrası rehberlik ve diyabet önleme stratejilerinden yararlandırılması gerekmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, glikoz toleransının normal olduğu kabul edilen (NGT), ancak tarama testi değeri anormal olan gebe grubunun adipositokin düzeylerini GDM'lu ve NGT'lı gebelerinki ile karşılaştırarak hangi grup ile daha çok benzeştiğini göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, hiperglisemiyle karakterize bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi uzun vadede göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları başta olmak üzere çeşitli organların hasarı, fonksiyon bozukluğu ve yetmezliğiyle ilişkilidir (7).

Diyabet sinsi seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşılık diyabet prevalansı ülkelere ve gelişmişlik derecesine göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. Genel olarak tüm dünyadaki 20 yaş üzeri kişiler için prevalans %4 olup, 55-65 yaşlarında %7-8'e ulaşmaktadır (38).

Ülkemizde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) işbirliği ile gerçekleşen ve 1999 yılında tamamlanan "Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi" (TURDEP) ile 20 yaş üzerindeki kişilerde diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT) ise % 6.7 olarak bulunmuştur. O tarihte Türkiye'de diyabet hastası erişkin sayısının 2.6 milyon olduğu, ek olarak 2.4 milyon erişkinde de bozulmuş glikoz toleransı bulunduğu hesaplanmıştır (39).

2.1.1.DİABETES MELLİTUS'TA TANI

Diabetes mellitus tanı kriterleri 1997'de Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association-ADA), 1999 yılında da Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından düzenlenmiştir (40,41)

Diyabet tanısında yıllar boyunca glikoz kriterleri kullanılmış, ya açlık plazma glikozu (fasting plasma glucose-FPG) ya da 75 gramlık oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile tanı konulmuştur.

ADA' nın 1997 ve WHO' nun 1999 raporlarındaki kriterlere göre:

1. Günün herhangi bir saatinde, kişinin aç olup olmadığına bakılmaksızın ölçülen plazma glikoz düzeyinin 200 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması ve beraberinde poliüri,

polidipsi, glikozüri, ketonüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının bulunması veya

2. En az 8 saatlik tam açlık sonrası, plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması veya

3.75 gramlık OGTT testinin 2.saat plazma glikoz değerinin 200 mg/dL'ye eşit veya üzerinde olması kriterlerinden herhangi birinin pozitif bulunması DM tanısı koydurtur (40,41).

Uluslararası Uzman Komitesi 2009'da yayınlanan son raporunda hemoglobin A1C (HbA1C)' nin % 6.5 ve üzerindeki değerlerini diyabet tanısı için önermiştir (42).

Glikolize hemoglobin (HbA1C) son 2-3 aylık kan glikoz değerlerini yansıttığı için kronik hiperglisemi belirteci olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Diyabetin mikrovasküler, daha az olarak da makrovasküler komplikasyonları ile ilişkilidir. HbA1C değerleri % 5.7-6.4 arasında olan kişilerde diyabet gelişme riski çok yüksektir (7). Uluslararası Uzman Komitesi önceleri ölçüm standardizasyonundaki eksiklikten dolayı HbA1C'yi diyabet tanısı için önermiyorken (40) bugün HbA1C değerleri tanı kriterleri arasında yer almaktadır (42).

Diyabet tanısında HbA1C, açlık kan şekeri ölçümü ve OGTT'ye karşı bir takım avantajlar sunar. Kişinin aç kalmasına veya OGTT için iki saat beklemesine gerek yoktur. Retinopati ile ilişkisi açlık kan şekeri veya iki saatlik tokluk kan şekeri kadar güçlüdür. Hem açlık hem de tokluk glikozunu yansıttığı için her ikisine karşı bir avantajı olabilir. Açlık glikozuna göre hastalık, stres ve günlük değişimlerden daha az etkilenmektedir (42).

ADA 1997 ve WHO 1999 kriterlerine göre açlık plazma glikozunun (FPG) normal değeri 110 mg/dL'nin altı olarak kabul edilmiştir. DM tanı kriterlerine uymayan ancak normal gruba da dahil edilemeyen iki grup daha tanımlanmıştır. Gelecekte DM gelişimi için risk taşıyan bu gruplar:

Bozulmuş açlık glikozu (Impaired Fasting Glucose-IFG): Açlık plazma glikozu 110 mg/dL ile 125 mg/dL arasında ise IFG olarak tanımlanır.

Bozulmuş glikoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance-IGT): 75 gr glikoz ile OGTT sonrası ikinci saat plazma glikozu 140 mg/dL ile 199 mg/dL arasında ise BGT olarak tanımlanmıştır (40,41).

2003 yılında ADA Uzmanlar Toplantısı'nda açlık kan glikozu için referans aralığının üst sınırı 100 mg/dL olarak değiştirilmiştir (43). Böylece bozulmuş açlık glikozu (IFG)'nun bozulmuş glikoz toleransı (IGT)'na yakın bir riski yansıtması hedeflenmiştir (42).

2.1.2.DİABETES MELLİTUS'TA SINIFLAMA

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırması yapılmıştır (44,45). ADA tarafından 1997 yılında önerilen yeni sınıflama ise etiyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini önermektedir (40).

Diabetes mellitus' un etiyolojik sınıflaması (ADA 1997)

I- Tip 1 Diabetes Mellitus
- A- İmmünolojik
- B- İdiyopatik

II- Tip 2 Diabetes Mellitus
- A- İnsülin rezistansı
- B- İnsülin sekresyon bozukluğu

III- Diğer Spesifik Tipler
- A- Beta hücre fonksiyonunda genetik hata
- B- İnsülin etkisinde genetik hata
- C- Ekzokrin pankreas hastalıkları
- D- Endokrinopatiler
- E- İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
- F- Enfeksiyonlar
- G- İmmünolojik diyabetin nadir görülen formları
- H- Diyabet ile ilişkilendirilen diğer genetik sendromlar

IV- Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.2.GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

2.2.1.GEBELİK VE DİYABET

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak tanımlanmıştır(46). Gestasyonel diyabet bütün doğumlardaki komplikasyonların %3-%5'inden sorumludur ve gebeliğin en sık rastlanan metabolik komplikasyonudur (2,3). Hem anne hem de fetus için önemli sağlık problemlerine sebep olan GDM kısa vadede, fetal makrozomi nedeniyle zor doğum riskini arttırır, obstetrik komplikasyonlar ve ölü doğuma sebep olabilir (4). Uzun vadede ise, GDM hikayesi olan kadınlarda ileriki yıllarda tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksektir (5,6). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7 si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (7).

Gebelikte, gittikçe büyüyen fetusun artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere maternal metabolizmada değişiklikler meydana gelir. Plasental büyüme hormonu, prolaktin, kortizol ve progesteron glikoz metabolizmasının regülasyonunu değiştirir. İnsülinin etkisini antagonize eden bu hormonlar, gebelik ilerledikçe, rölatif insülin direncine sebep olur (18). Annenin bedeninin bu yeni metabolik ortama uyum sağlamasıyla fetusa yeterli glikoz transferi sağlanmış olur (47).

Birinci trimesterde glikozun periferik kullanımının artmasına bağlı olarak açlık kan glikoz seviyesi düşüktür. Bu düşüklük en alt değere gebeliğin 12. haftasında ulaşır. Postprandiyal glikoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline olan periferik direncin artmasıdır. İlk trimester glukoneogenezin ve maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı anabolik bir dönemdir. Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç hakimdir. Glikoz ve aminoasitler artan ihtiyacı karşılamak için fetusa saklanır (16).

İnsülin etkisi gebelik boyunca değişiklikler gösterir. Gebeliğin 12.-14. haftalarında insülin duyarlılığı biraz artar, sonra bütün gebelik süresince düşük kalır (48). Normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir. (49). İnsülin direnci üçüncü trimesterde en yüksektir, doğumla birlikte insülin duyarlılığı geri döner. Bu nedenle gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ikinci trimesterin sonunda ortaya çıkıp doğumla birlikte ortadan kalkar (48).

Gebelerin büyük çoğunluğunun, gebelikleri süresince artmış insülin direncine rağmen normoglisemik durumlarını muhafaza ettikleri, bu durumun da insülin salgılanmasındaki artış

nedeniyle olduğu gösterilmiştir. İnsülin salgısında, özellikle de ilk faz insülin salınımında yeterince artış olmayan gebelerde ise gestasyonel diyabet gelişmektedir (50). Çalışmaların gösterdiğine göre, özellikle gebeliğin son evresinde insülin gereksinimi giderek artmakta ve bu normal ve GDM'lu gebelerde çok da farklı olmamakta, ancak farkı yaratan GDM'lu gebelerde hem besinlere insülin yanıtının, hem de dokuların insüline yanıtının daha az olmasıdır (51).

Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Gestasyonel diyabet, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan in-utero ölüme, annede hipoglisemiden, retinopati ve nefropatiye kadar değişik spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (52,53).

Bu hastalığın varlığından, ilk defa, önceki gebeliklerinde yüksek oranda makrozomi ve perinatal mortalite gözlenen, daha sonra da aşikar diyabet gelişen kadınların rapor edilmesiyle şüphelenilmiştir (54). Fisher 1960 yılında gebe olmayanlarda kullanılan diyabet tanı kriterleriyle bu hastalığı tanımlamıştır (55). Gebeliğin maternal metabolizma üzerindeki belirgin etkileri, karbonhidrat metabolizmasında özellikle 2. trimesterin sonunda meydana gelen değişiklikler daha iyi anlaşıldıktan sonra 1964 yılında O' Sullivan ve Mahan, klinik obstetride bir kilometre taşı olarak kabul edilen, gebeliğe özgü glikoz tolerans testi kriterlerini oluşturmuşlardır (9). Bu kriterler ileride gelişebilecek maternal diyabet riskini öngörmeye yöneliktir. O'Sullivan gestasyonel diyabetli kadınları uzun süre takip etmiş ve ortalama 20 yıl içinde kadınların %40'ında tip 2 diyabet geliştiğini saptamıştır (56).

Gebelikte görülen diyabetin %90'a yakın bir kısmının gestasyonel diabetes mellitus olması ve perinatal morbiditeyi önemli derecede etkileyebilmesi gestasyonel diyabeti önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkarmaktadır (57).

Gestasyonel diyabet prevalansı ırklar ve etnik gruplar arasında değişiklikler gösterir. Prevalans, kullanılan tanı yöntemi ve tanı kriterlerine göre de değişiklikler göstermektedir (58).

2.2.2.GESTASYONEL DİYABETTE TARAMA VE TANI

Gestasyonel diyabet anne ve bebek açısından taşıdığı riskler ile önemli bir sağlık sorunudur (4,5,6). Bu nedenle de risk altındaki grubu belirlemek için tarama testi yapılması gerekir.

Bugüne kadar gestasyonel diyabetin taramasında kullanılacak protokoller konusunda tam bir görüş birliği sağlanamamakla birlikte taramanın glikoz tolerans testi ile yapılması bir standart olarak kabul edilmiştir (59). Bu test ile GDM tanısı, spesifik eşik değeri aşan kan glikoz değerleri temel alınarak konur.

Geçmişteki on yıllar boyunca, gestasyonel diyabet tanısı için birçok test tanımlanmıştır. Tarama testleri ile tanı testleri ayrı ayrı tarif edilmiştir. Tarama testi pozitif olan kadınlara daha ayrıntılı olan tanı testi uygulanır. Böylece tanı testi uygulanan kadınlarda GDM prevalansının daha yüksek olması sağlanır (60). Tarama ve tanı testleri gebeliğin 24-28. haftalarında yapılır çünkü bu dönemde gebeliğin diyabetojenik etkisi açık olarak ortaya çıkmıştır; uygulanacak tedavinin etkisini gösterebilmesi için de yeterli zaman vardır (61).

Günümüzde kullanılan tarama testlerinden en yaygın olanı risk faktörlerine göre taramadır. İlk prenatal randevuda risk faktörleri saptanırsa ileri bir dönemde tanı testi uygulanır. Risk faktörlerine göre tarama çok güvenilir ve verimli değildir (62). Sadece risk faktörleri bulunan kadınlara tanı testi uygulanması GDM'lu birçok kadının gözden kaçmasının yanısıra gestasyonel diyabeti bulunmayan kadınlara da gereksiz tanı testi yapılmasına sebep olur (63).

En yaygın olarak kullanılan risk faktörleri şunlardır:

- Gebe yaşının > 25 olması (64,65)
- Beden kitle indeksinin > 25 olması (66)
- Etnik köken, genel olarak beyaz ırktan olmayan kadınlar için kullanılır (64,65)
- Birinci dereceden akrabada tip 1, tip 2 diyabet veya GDM hikayesi bulunması (64,65)
- Önceki gebeliklerde GDM hikayesi (67)

1980-1997 yılları arasında düzenlenen Gestasyonel Diyabet Uluslararası Çalışma Konferanslarında (International Workshop Congress on Gestational Diabetes) gestasyonel diyabet tarama ve tedavi protokolleri defalarca görüşülmüş ve geliştirilmiştir. 1997'de dördüncüsü yapılan konferansta genel tarama gerektiği görüşü seçici tarama yönünde değiştirilmiştir(68). Bu konferansta riskli popülasyon tanımlanmış, risk kriterleri belirlenmiştir. 2005'de yapılan son konferansta tarama politikasında bir değişikliğe gidilmemiştir (69).

Ancak yapılan araştırmalar çoğu hastanede genel taramanın uygulandığını göstermektedir (70).

Gestasyonel diyabet taraması için risk değerlendirmesi (70)

RİSK DURUMU	ÖNERİ
DÜŞÜK:	
• Yaş < 25 • Gebelik öncesi normal kilolu • Birinci derece yakınlarında diyabet bulunmaması • GDM prevalansı düşük etnik gruba ait olma • Bozuk glikoz tolerans anamnezinin olmaması • Kötü obstetrik veya makrozomik bebek öyküsü olmaması	Kriterlerinin hepsine sahip bir gebeye tarama testi önerilmez
ORTA:	
• GDM prevalansı yüksek etnik grup (İspanyol, Uzak doğulu, Güney Asyalı) • Yüksek veya düşük risk grubuna dahil edilemeyenler (örn. 28 yaş, hafif kilolu)	24-28. haftalarda 50 g OGTT yapılır ve eşik değeri aşarsa 100 g glikoz ile 3 saatlik OGTT yapılır
YÜKSEK:	
• Ciddi obezite • Kuvvetli ailesel diyabet anamnezi • GDM anamnezi veya makrozomik bebek doğurma öyküsü, glikozüri öyküsü	Biri veya daha fazlası tespit edilir edilmez haftasına bakılmaksızın OGTT yapılır ve normalse 24-28. gestasyonel haftalarda test tekrarlanır

AKŞ > 126 mg/dL veya herhangi bir zamanda kan şekeri > 200 mg/dL olan kadınlar diyabet kriterlerini yerine getirir; daha ileri glikoz testlerine gerek yoktur

Yaygın olarak kullanılan bir başka tarama testi, rastgele bir zamanda 50 gramlık glikoz solüsyonu içirilerek yapılan 50 gramlık glikoz yükleme testidir (Glucose Challenge Test, GCT) (1). Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1 saat sonra ölçülen kan şekeri için cut-off değeri

olarak ya 140 mg/dL'yi ya da 130 mg/dL'yi önermektedir. 140 mg/dL, GDM'lu kadınların %80'ini tespit ederken, 130 mg/dL %90'ını saptamaktadır (71). Glikoz yükleme testi (GCT) pozitif olanlara tanı testi uygulanır. GCT'nin zayıf yönleri, çok sayıda yalancı-pozitif sonuç çıkması (64) ve duyarlılığının sadece %86 olmasıdır (72).

Günümüzde, gebelikteki anormal glikoz toleransını tanımlamak için kullanılan kriterler Carpenter ve Coustan'a aittir (10). ADA'nın 1997 yılında yapılan dördüncü uluslararası GDM konferansında (68) Carpenter ve Coustan'ın tanı kriterlerinin yanısıra 75 g glikoz ile yapılan 2 saatlik oral glikoz tolerans testinin alternatif olarak kullanılması da önerilmiştir.

İlk prenatal muayenede GDM açısından risk tanımlaması yapılmalı, yüksek risk taşıyanlara en kısa zamanda glikoz testi uygulanmalıdır. İlk taramada GDM bulunmadığı saptanırsa 24-28. haftalarda test tekrarlanmalıdır. Orta derecede risk taşıyan kadınlara 24-28. haftalarda test uygulanmalıdır (7).

Orta veya yüksek risk taşıyan gebelerde GDM için değerlendirme iki yaklaşımdan biri ile yapılır:

Bir aşamalı yaklaşım

Önceden tarama testi yapılmaksızın tanısal OGTT yapılır. Bir aşamalı yaklaşım Amerikan yerlileri gibi yüksek risk taşıyan popülasyonlarda maliyet açısından daha uygundur.

İki aşamalı yaklaşım

Önce, 50 gram glikozun oral olarak verilmesi (GCT) ve 1 saat sonra plazma veya serum glikoz düzeyinin ölçülmesi ile tarama testi yapılır. Test günün herhangi bir saatinde ve son yemek saatine bakılmaksızın gerçekleştirilir. Bir saat sonunda ölçülen glikoz değeri esas alınan eşik değerin üzerinde ise gebe tanısal OGTT için yönlendirilir.

50 g'lık glikoz yükleme testinde eşik değer konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşik değer 140 mg/dL kabul edildiğinde olguların % 10-15'inde 3 saatlik OGTT'ne geçilmektedir. 140 mg/dL eşik değeri ile hesaplanan duyarlılık %80 olmakta ve olguların yaklaşık %20'nin tanısı gözden kaçmaktadır (73). ADA ve ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dL'yi önermektedir (70).

GDM tanısı tek aşamalı olarak 75 g glikoz ile yapılan iki saatlik OGTT veya iki aşamalı olarak 50 g'lık glikoz yükleme testi (GCT) yüksek çıkanlarda 100 g glikoz ile yapılan 3 saatlik OGTT ile konulmaktadır.

100 g'lık OGTT'nin tanı kriterleri O'Sullivan ve Mahan'ın orijinal çalışmalarının (9) Carpenter ve Coustan tarafından (10) modifikasyonundan kaynaklanmaktadır. OGTT uygulaması öncesinde bazı kriterlerin sağlanması gerekir.

1- Test 8-14 saatlik açlıktan sonra sabah yapılmalıdır.

2- Testten önceki 3 gün fiziksel aktivitede ve günlük karbonhidrat tüketiminde (günde en az 150 g karbonhidrat tüketilmeli) kısıtlama yapılmamalıdır. Çünkü karbonhidrattan yoksun kalmış kişilerde glikoza verilen insülin yanıtı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

3- Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.

75 g glikoz ile yapılan OGTT WHO tarafından 1985 yılında önerilmiştir ve en sık Avrupa'da kullanılmaktadır. WHO kriterlerine göre 75 g'lık OGTT'nin iki değerinden birinin yüksek olması GDM tanısı için yeterlidir (74). ADA tarafından önerilen 75 g veya 100 g glikoz ile yapılan OGTT'de ise GDM tanısı için iki veya daha fazla glikoz değerinin yüksek olması gerekmektedir (75). 100 g'lık OGTT en sık kullanılan tanı testidir. Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Konferansında düşürülmüş Carpenter ve Coustan Kriterlerinin kullanılması önerilmektedir (68). Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değerlerdir. Carpenter ve Coustan eşik değerleri NDDG (National Diabetes Data Grup) değerlerinden 5-10 mg/dL düşüktür.

GDM tanısı için diyabet çalışma gruplarının önerdiği OGTT eşik değerleri

Ölçüm zamanı	ADA 75/100 g	Carpenter-Coustan	NDDG 75/100 g	WHO 75 g
Açlık	95 mg/dL	95 mg/dL	105 mg/dL	126 mg/dL
1. saat	180 "	180 "	190 "	_
2. saat	155 "	155 "	165 "	140 "
3. saat	140 "	140 "	145 "	_

100 g'lık OGTT'de tek değerin yüksek olması durumunun (gestasyonel bozulmuş glikoz toleransı, GIGT) GDM'un yol açtığı kısa ve uzun vadeli sonuçlara benzer olumsuzluklara sebep olabileceği düşünülmektedir (14). OGTT'de tek anormal değere sahip olan kadınlarda gelecekte diyabet gelişme riskinin hiçbir değeri anormal olmayanların iki katı olduğu bildirilmiştir (76). 50 g'lık glikoz yükleme testi sonucu eşik değerin üstünde olup

tanısal OGTT testi sonuçları normal olan kadınlarda da gelecekte glikoz intoleransı riski ve doğum komplikasyonları artmaktadır (11).

2.2.3.GESTASYONEL DİYABET SONRASI TİP 2 DM

Gestasyonel diyabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı, genel olarak hızla düzelme gösterse de bu hastalar sonraki yaşamlarında tip 2 diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar.

Yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GDM sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (%34 ve %87.5 gibi). Bunun nedeni diyabet tanısı için kullanılan OGTT tanı kriterlerinin farklılığıdır (77). Bozulmuş glikoz tolerans testi bulunan 120 olgu doğum sonrası 17 yıl izlenmiş ve %40 oranında DM saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran %10 bulunmuştur. Diyabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl %9.5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür (78).

Gestasyonel diyabeti olan kadınlar sonraki gebeliklerinde de diyabet riski taşımaktadırlar. Yapılan bir çalışmada bir sonraki gebelikte hastaların yarısında tekrar diyabet geliştiği gösterilmiştir (78). Başka bir araştırmada, GDM'u olan 90 gebenin 47'sinde (%52), yine GDM gelişmiştir (79).

GDM gelişen kadınların çocuklarının erişkin hayatlarında obezite, glikoz intoleransı ve diyabet gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (80).

2.3.İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan ve kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi hedef dokularda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında etkilerini gösteren peptid yapılı bir hormondur.

İnsülin direnci, belirli bir konsantrasyondaki insüline normalden daha az biyolojik yanıt alınması veya insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (81). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki

duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (82).

İnsülin direnci olan bireylerde normal karbonhidrat metabolizması ancak fazla miktarda insülin salgılanması ile devam ettirilebilmektedir. Pankreas beta hücresinde bir bozukluk olmadığı sürece insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılarak normal karbonhidrat metabolizması devam ettirilir ve hiperglisemi gelişmez. Beta hücre fonksiyonunda bir yetersizlik var ise, bir süre sonra beta hücresi kompensatuar hiperinsülinemi sağlayamaz. Bozulmuş glikoz toleransı veya diabetes mellitus gelişir (83). β hücre yetersizliği başladığında önce tokluk hiperglisemisi ortaya çıkar, bunu hem açlık hem de tokluk hiperglisemisi takip eder (84,85).

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir durumdur. İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinememektedir (81). Ayrıca insülinin etkisi aynı kişide bile diyet, egzersiz gibi faktörlerin etkisiyle günden güne hatta aynı gün içinde bile değişebilir (84).

Obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz gibi metabolik hastalıklarda, tirotoksikoz, cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali gibi endokrin hastalıklarda enfeksiyon, yanık, travma gibi durumlarda ve ilaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker) ile insülin direnci görülebildiği gibi puberte, yaşlılık, immobilizasyon ve gebelik gibi fizyolojik durumlarda da görülmektedir (84,86,87).

Normal gebelikte ortaya çıkan ve gebelik ilerledikçe artış gösteren insülin direncini kompanse edemeyen kişilerde GDM görülmektedir. GDM'un fizyopatolojisinde T2DM'a benzer tarzdaki artmış insülin direncinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (88).

İnsülin direnci hücresel olarak prereseptör düzeyde (anormal beta hücre salgı ürünleri, dolaşan insülin antikorları), reseptör düzeyinde (reseptör sayısında azalma, reseptör mutasyonları), postreseptör düzeyde (reseptör sinyal iletiminde bozulma, tirozin kinaz aktivitesinde azalma, glikoz transportunda azalma) olarak sınıflanabilir. İnsülin direnci oluşmasında en önemli mekanizma prereseptör düzeydeki bozukluklardan ileri gelmektedir (89). Gebelikte görülen insülin direncinde reseptörlerde bir azalma yoktur. İnsülin direncinin muhtemelen postreseptor düzeyde bir bozukluğa bağlı olduğu düşünülmektedir (48).

İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirmede kullanılan metotlar şunlardır (90):

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glikoz - C-peptid oranları
3. Oral glikoz tolerans testi (OGTT)
4. Glikozun sürekli infüzyon modeli (CIGMA)
5. Minimal model ile sık örnekli intravenöz glikoz tolerans testi
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi (HECT)
8. Homeostasis model assessment (HOMA)

Homeostasis Model Assessment (HOMA)

Glikoz ve insülin ve/veya C-peptid değerlerinin kullanımıyla beta hücre fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen, özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayan bir testtir. 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dakika arayla alınan üç kan örneğinin ortalaması alınır. Fakat pratikte çoğunlukla tek kan örneği alınır ve aşağıdaki formül kullanılır (91).

HOMA-IR = [Açlık glikozu (mmol/L) x Açlık insülini (mU/ml)] / 22.5

2.4.ADİPOZ DOKU VE ADİPOKİNLER

Adipoz doku adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanmasıyla oluşmuştur. Ayrıca fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit gibi yapısal hücreler de içerir. Adipoz doku, hücrelerinin içerdiği lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılır (92).

Kahverengi yağ dokusunun (KYD) temel görevi enerji harcanmasını ve termogenezi sağlamaktır. İnsanda en fazla yenidoğan döneminde bulunan KYD erişkinde çok az miktarda bulunur. Beyaz yağ dokusunun (BYD) görevi ise enerji depolamanın yanı sıra adipokin denilen peptid ve hormonları sentezlemektir. BYD, viseral yağ dokusu ve deri altı yağ dokusu olmak üzere iki kısımda incelenir. Viseral yağ dokusu vücut ağırlığının %10-20 kadarını

oluşturur (93,94). Deri altı ve viseral yağ dokusu arasında hücre büyüklüğü, membran reseptörleri, kana yağ asidi salgılama ve yağ depolama fonksiyonları bakımından farklılıklar vardır. Örneğin viseral yağ dokusundan IL-6 salgılanması deri altı yağ dokusuna göre 2-3 kat daha fazladır (95,96). Adipoz doku ve hücrelerinin besin alınımı, enerji dengesinin düzenlenmesi, insülin aktivasyonu, lipid ve glikoz metabolizması, anjiogenez, kan basıncının düzenlenmesi, koagülasyon gibi metabolizma üzerine etkileri yanında immünite üzerine de etkileri vardır(93,94).

Yağ hücresi pasif bir hücre değildir, yaşam boyu sürekli hacim değişkenliği gösteren, ekstrasellüler sıvıya sitokin ve hormon salgılayan bir hücredir (6). Bu salgı ürünleri ile endokrin, parakrin ve otokrin yolla diğer hücrelerle haberleşir. Hormonlar ve sitokinlere membran reseptörleri aracılığı ile yağ asidi salgılayarak veya yağ asitlerini hücre içine alarak, sitokin salgılayarak cevap verir (97,98).

Yağ dokusunun; enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden adipositokinler adı verilen otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan proteinleri salgıladığı gösterilmiştir (92).

Adipositokinler üç farklı grupta sınıflandırılır:

1. Diğer doku veya organlarda da adipoz dokudaki üretimiyle eş zamanlı olarak üretilen adipositokinler (örn: TNF-α).
2. Esas olarak beyaz adipoz dokuda üretilen, ancak adipositlerin üretimin tek kaynağı olmadığı ve yağ dokusundaki diğer hücrelerde de üretilebilenler (örn: rezistin).
3. Ağırlıklı olarak veya yalnızca beyaz adipoz dokunun adipositleri tarafından üretilen adipokinler (örn: leptin ve adiponektin).

Adipositokinlerle ilgili olarak yapılan başka bir sınıflandırma, varsayılan fizyolojik rollerini yansıtmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, adipositokinler iki gruba ayrılabilir: Rezistin, TNF-α ve interlökin-6 gibi "insülin direncini indükleyen faktörler" ve leptin, adiponektin ve son zamanlarda tanımlanan visfatin gibi "insülin duyarlılığını arttıran faktörler" (99).

Son zamanlarda adipositlerden türeyen hormonlar olan adipositokinlerin gebelikteki insülin direncinin düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. TNF-α, adiponektin, leptin ve rezistinin serum konsantrasyonları ile gebelerdeki insülin direnci ilişkili bulunmuştur (28,32,100). GDM'lu kadınların serum TNF-α ve leptin konsantrasyonları, sağlıklı gebelere

göre artmış, adiponektin konsantrasyonları ise azalmış olarak bulunmuştur (28,32). Sağlıklı gebe kadınların plazma rezistin konsantrasyonları gebe olmayan kadınlardan daha yüksektir ve gebelik haftası ile artış göstermektedir (100).

2.4.1.ADİPONEKTİN

Adiponektin 1990'lı yılların ortalarında keşfedilen apM1 (adipose most abundant gene transcript 1), Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa), adipo Q ve GBP28 (gelatin binding protein of 28 kDa) gibi farklı isimlerle adlandırılan, esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilen bir plazma proteinidir (101).

Yaklaşık 30 kDa ağırlığında, 244 aminoasitlik bir polipeptit olan adiponektin, kollajen yapısının benzeri olan bir N-terminal kısım, bir değişken kısım ve globüler yapının hakim olduğu bir C-terminal kısımdan oluşur. Tip 8 ve Tip 10 kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (102).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalar adiponektinin insüline duyarlı dokularda glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olduğunu göstermektedir. T2DM gibi insülin direnci olan durumlarda adiponektin seviyeleri azalmıştır ve adiponektin insülin duyarlılığı ile pozitif ilişkilidir (103,104).

Glikoz metabolizması üzerine adiponektinin etkileri adiponektin reseptör 1 (AdipoR1) ve adiponektin reseptör 2 (AdipoR2) olarak adlandırılan iki farklı reseptör üzerinden gerçekleşmektedir. AdipoR1 pek çok dokuda bulunurken, AdipoR2 primer olarak hepatik dokularda bulunur (105,106). Karaciğerde adiponektin insülin duyarlılığını arttırarak, yağ asidi serbestleşmesini azaltır, yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve glukoneogenezi de inhibe ederek glikoz üretimini azaltır (107,108). Çizgili kasta ise glikoz kullanımını ve yağ asidi oksidasyonunu uyarır. Glikoz klirensini arttırarak plazma glikoz düzeylerinde azalmaya yol açar. Dolayısıyla adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını arttırıcı etkiye sahiptir (109,110,111).

Adiponektin ekspresyonu ve salınımı hormonlar tarafından düzenlenir. Kronik insülin tedavisi ve TNF-α'nın doza ve zamana bağımlı olarak adiponektin ekspresyonunu azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir. Androjenler plazma adiponektin seviyesini azaltırlar. Deksametazon ise adiponektin geninin potansiyel baskılayıcısıdır. Adiponektin geni üzerindeki insülin, TNF-α ve deksametazonun negatif etkisi geri dönüşümlüdür. Tiazolidinidionlar ise, adiponektin gen transkripsiyonunu ve salınımını doza ve zamana bağımlı olarak artırırlar (111,112).

Adiponektin, dolaşımda en fazla miktarda bulunan adipoz doku proteinidir. İnsan plazma konsantrasyonları 5-30 mikrogram/mL arasında değişir ve insan plazma proteinlerinin %0,01'ini oluşturur (111). Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, beden kitle indeksi (BMI), vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı, plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (106,113).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda plazma adiponektin düzeyleri, diyabetik dislipidemi (114), vücut yağ yüzdesi ve insülin direnciyle (103) negatif korelasyon göstermiştir. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda adiponektin düzeyleri düşük, anoreksia nevrozalı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Obez hastalarda beyaz yağ dokusundan salgılanan TNF-α adiponektinin üretim ve salgılanmasını baskılar (115). Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri obezite ya da BMI'den ziyade hiperinsülinemi ve insülin direnciyle korelasyon göstermektedir (103,111).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, T2DM, obezite ve dislipidemi durumlarında adiponektin konsantrasyonlarının normalden düşük olduğu bildirilmiştir (106,113).

Vaka-kontrollü çalışmalarda düşük adiponektin seviyelerinin T2DM görülme sıklığının yüksekliği ile ilişkili olduğu ve ileride gelişen tip 2 diyabet için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (116,117). Son zamanlarda T2DM'da olduğu gibi gestasyonel diyabette de adiponektinin plazma konsantrasyonlarının azaldığı bildirilmiştir (118,119).

Adiponektinin adipositlerde üretilmekle birlikte intrauterin ortamdaki yapılar tarafından da üretildiği bilinmektedir. Ancak gebelik dokularındaki ekspresyon ve düzenlenimleri ile GDM ilişkisi henüz tam açıklık kazanmamıştır (29,120,121).

Gestasyonel diyabetli kişilerde yapılan birçok çalışmada serum adiponektin seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir (28,32,118,119). GDM'lu kadınların serum adiponektin konsantrasyonları, normal gebe kadınlara göre azalmıştır (28,32). GDM'ta maternal dolaşımdaki adiponektin seviyeleri insülin ve açlık glikoz konsantrasyonları ile negatif korelasyon göstermektedir (28).

Maternal serum adiponektin düzeyleri, maternal vücut ağırlığı ve BMI ile korelasyon göstermemektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde anneye ilişkin adiponektin düzeyini araştıran çalışmalarda adiponektin düzeyindeki değişikliklerin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu saptanamamıştır (122).

2.4.2.İNTERLÖKİN-6

İnterlökin-6 (IL-6) adipoz dokuda üretilen sitokinlerden biridir. Moleküler çalışmalarda interferon-β2, hepatosit uyarıcı faktör, β hücre uyarıcı faktör 2, hibridoma/plazmositom büyüme faktörü olarak bilinen maddeler ile IL-6'nın aynı olduğu gösterilmiştir (123,124).

Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri gibi pek çok hücre tarafından da sentezlenir (124). IL-6 birçok hücre tarafından üretildiği gibi adipoz doku hücrelerinde de üretilmektedir. Viseral yağ hücrelerinde üretimi deri altı yağ hücrelerine göre üç kat daha fazladır (125,126). Adipoz dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir, kilo kaybıyla ise azalır (127).

TNF-α, IL-1, trombosit büyüme faktörü, interferon beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve lipopolisakkaritler farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler (124). Plazma IL-6 seviyeleri yemeklerden sonra yükselmektedir. Yüksekliği ayrıca plazma serbest yağ asitleri ile de bir orantı içindedir (128). IL-6 adipogenezi inhibe ederek adiponektin salgılanmasını azaltır (129).

IL-6 etkilerini IL-6 reseptörü aracılığı ile gösterir. IL-6 reseptörü klas-I sitokin reseptör sınıfındandır (98). IL-6 reseptörleri aktive olmuş B hücreleri, aktive olmamış T hücreleri, B lenfoblastoid, myelom ve hepatom hücreleri, monosit, makrofaj gibi değişik hücrelerin yapısında bulunurlar. En fazla reseptöre myelom hücreleri sahiptirler (123,124).

IL-6 çok fonksiyonlu bir sitokindir. Sinir sistemi, hemotopoez ve immun sistemde etkileri vardır (124). Aktive olmuş B hücrelerinden immunglobülinlerin salgılanmasını sağlar. T lenfositlerin büyüme, çoğalma, aktivasyon ve farklılaşmasında IL-1 ve TNF-α'ya yardımcı olarak rol oynar. Bu özellikleriyle hem humoral hem de hücresel immunitede önemli bir mediatördür (123,124). Hemopoetik sistemde multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır (124). Hipotalomo-hipofizer aksın aktivitesini artırır ve termogenezde kortikotropin salgılatıcı hormon sekresyonunu uyararak rol alır (98).

IL-6 akut faz cevabını oluşturan mediatörlerden biridir. Karaciğerde akut faz proteinlerinin sentezini düzenler. Fibrinojen, alfa-1 asit glikoprotein, alfa-1 antitripsin, haptoglobin, alfa-1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller (130).

Adipositlerden salgılanan IL-6 karaciğerde prokoagülan madde trigliserid sentezini artırır. Yağ dokusunda lipoprotein lipaz aktivitesini ve yağ depolanmasını azaltır (98). Dolaşımdaki IL-6 ile adipozite arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (125).

IL-6 insülin duyarlılığını etkileyen sitokinlerdendir (125,126). IL-6 seviyesi ile insülin duyarlılığı arasında çok güçlü ve ters bir orantı vardır. İnsülin metabolizmasında hem lokal hem de sistemik düzenlemede önemli bir role sahiptir (128). IL-6 periferde insülin etkisini azaltırken aynı zamanda insülin üretimini arttır (129).

IL-6 seviyelerinin lipit metabolizmasındaki bozukluklar, anormal adipozite, T2DM ve insülin direnci patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (131).

Yapılan bir çalışmada insan yağ dokusundan salgılanan IL-6 düzeylerinin insülin direnci ve obezite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Obez kişilerde plazma IL-6 düzeyleri sağlıklı zayıf kişiler ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. BMI aynı olan hastalarda ölçülen yüksek IL-6 plazma düzeyinin, insülin direncinden bağımsız olarak obeziteyi etkilediği gösterilmiştir (128).

Başka bir çalışmada IL-6, TNF-α, leptin, CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin dolaşımdaki konsantrasyonları, diyabeti olan ve olmayan obez kadınlarda, sağlıklı zayıf kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur Açlık serum IL-6 konsantrasyonlarının insülin direnci göstergesi olarak ölçülen açlık plazma insülini, açlık plazma glikozu ve BMI ile ilişkisi gösterilmiştir. IL-6 düzeylerinin, TNF-α ve leptine göre, obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür (132).

Son zamanlardaki veriler IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin plazma konsantrasyonlarının T2DM ve obezitedeki insülin direnci durumlarında artmış olduğunu göstermektedir (133). Yüksek bulunan IL-6 düzeylerinin T2DM gelişiminin göstergesi olabileceği ileri sürülmektedir (132).

Obezite veya diyabet ile komplike gebelikler dolaşımda artan inflamatuvar moleküllerin konsantrasyonları ile desteklenen metabolik yollardaki düzensizlikler ile ilişkilidir (134,135).

Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6 gebelik sırasında plasenta tarafından üretilmektedir (25). Normalde ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebe kadınlarda amniyotik sıvıda düşük miktarlarda IL-6 bulunmaktadır (136).

Obez gebelerde ve gebe olmayan kadınlarda ve GDM'lu kadınlarda dolaşımdaki IL-6 seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (134,137).

2.4.3.LEPTİN

1994 yılında keşfedilen leptin 167 aminoasitten oluşmuş, 16 kDa ağırlığında, yapı olarak sitokinlere benzeyen bir polipeptittir. Başlıca adipositlerden salgılanmakta olup hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur (138).

Leptin üretiminde vücuttaki adipositlerin büyüklüğü, sayısı ve yerleşimi etkilidir. Deri altı yağ dokusundan, viseral yağ dokusundan daha fazla miktarda leptin salgılanmaktadır (139). İnsanlarda plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testislerde de leptin sentez edildiği bilinmektedir (140).

Leptin dolaşımda serbest ve proteinlere bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük bir kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir (141).

Vücutta birçok doku ve organda yaygın olarak bulunan leptin reseptörlerinin kısa (Ob-R-S) ve uzun (Ob-R-L) olarak iki formu vardır. Uzun form leptin reseptörleri yoğun olarak hipotalamusta, kısa form leptin reseptörleri ise başlıca karaciğer ve gastrointestinal sistemde bulunur (142). Uzun ve kısa form leptin reseptörleri plasentada da gösterilmiştir. Plasental fonksiyonlarda leptinin otokrin ve parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir (29,143). Normal ve diyabetik gebelerde leptin reseptör ekspresyonu farklıdır. GDM'lu kadınların plasentasında transmembran reseptörlerinin aksine soluble reseptör izoformunun ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (144).

Leptin seviyelerinin düzenlenmesinde birçok faktör rol oynar. Hiperinsülinemi ve glukokortikoidler leptin salınımını arttırırken, adrenerjik uyarı leptin salınımını ve ekspresyonunu azaltır (145). Enfeksiyon, endotoksin, sitokinler, TNF-α ve IL-1 leptin üretimini uyarır (95,97). Büyüme hormonu kısa dönemde serum leptin düzeyini uyarırken, uzun dönemde baskılayıcı etki göstermektedir (146). Karbonhidrattan zengin diyetle beslenen sıçanlarda yapılan çalışmalarda leptin düzeyinde artış gösterilmiştir. Açlık durumunda dolaşımdaki leptin düzeyi azalmaktadır (147,148).

Başlangıçta yalnızca enerji dengesinin düzenlenmesi ve obezite ile ilişkili olduğu sanılan leptinin işlevlerinin, bugün için üremenin düzenlenmesi, glikoz metabolizması, kemik oluşumu, yara iyileşmesi ve immun sistemi de içine alacak şekilde çeşitlendiği gözlenmektedir (149,150). Leptinin büyüme ve gelişme üzerine olan etkileri (146), lipit metabolizması ve hematopoezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (151).

Leptinin pankreas β hücrelerinde insülin salınımını baskıladığı gösterilmiştir. Yüksek insülin sekresyonu leptin üretimini uyarırken, yüksek leptin konsantrasyonu insülin sekresyonunu uyarmaz (152,153). Glikoz metabolizmasına etkilerini kas, karaciğer ve yağ hücresinde glukoneogenezi artırarak glikojenolizi ise azaltarak gösterir (95,97). Leptin insülin duyarlılığını artırarak iskelet kasında, karaciğerde ve pankreasın beta hücrelerinde hücre içi lipid düzeyini azaltır ve lipit birikimini engeller (154). Çizgili kasta yağ asidi oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır. Dolayısıyla protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalır, glikoliz ve beta-oksidasyon artar (155). T2DM ve insülin direnci durumunda leptin düzeyleri artmıştır (156).

Leptin ağırlık, beden kitle indeksi (BMI), ve yağ kitlesinin yüzdesi ile pozitif korelasyon gösterir (157). Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır (142,158). Bu durum obezitede vücut yağ kitlesinin artışına paralel olarak plazma leptin seviyesinin artmasını açıklamaktadır (157). Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyeleri artar, bu artış kadınlarda erkeklere göre daha belirgindir (159). Kadınlarda her birim yağ kitlesindeki leptin üretiminin erkeklerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (158). Bazı çalışmalarda ise vücut adipozitesi ile dolaşımdaki insülin ve leptin seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır (160).

Plasenta ve fetal yapılarda da leptin ekspresyonu gösterilmiştir (161). Hem maternal hem de fetal dolaşıma salgılanan leptin plasentada üretilir (22). Gebe kadınlarda gebe olmayan aynı yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur (162,163). Plazma leptinindeki bu artış serbest plazma leptin düzeyinde artış ve leptin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklikler ile korelasyon göstermektedir (163). Maternal leptin konsantrasyonunun gebelikte 2-3 katına çıktığı, 28. gebelik haftasında pik yaptığı bilinmektedir (164). Birçok çalışmada gebelik boyunca serum leptin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (165,166,167). Gebelerde yağ dokusundan leptin salınımı anne vücut ağırlığı ve BMI ile güçlü korelasyon göstermektedir (30). Gebe kadınlarda dolaşımdaki leptin konsantrasyonundaki artış maternal yağ depoları ve glikoz metabolizmasındaki değişikliklere bağlanmaktadır (164).

GDM'lu kadınlardaki bazı çalışmalarda plasenta leptin gen ve protein ekspresyonu belirgin olarak yüksek bulunmuştur (29,121). Bir başka çalışmada ise GDM ile komplike gebeliklerde plasenta ve fetal zarlardan leptin salınımının azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hafif GDM olan kadınlar glikoz toleransı normal olan kadınlarla karşılaştırıldığında leptin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (168).

Gestasyonel diyabetli ve glikoz toleransı bozulmuş olan gebelerde normal gebelerle karşılaştırıldığında açlık insülin düzeyindeki yükselmeyle bağlantılı olarak leptin düzeyinde yükseklik saptanmıştır (169,170). Yapılan bir çalışmada GDM ve IGT olan gebe kadınlarda leptin düzeyleri normal gebe kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Maternal leptin düzeyleri ve açlık insülin düzeyleri arasında pozitif ve anlamlı ilişki bulunmuştur. Benzer şekilde GDM ve IGT olan gebe kadınlarda 50 gr glikoz testi sonrası 1. saat plazma glikoz düzeyleri ve leptin düzeyleri arasında da pozitif ve anlamlı korelasyon vardır (169).

Bir çalışmada leptin konsantrasyonları 31.0 ng/mL ve üstünde olan gebeler leptin konsantrasyonlarının 14.3 ng/mL ve altında olduğu gebelerle karşılaştırıldığında, GDM riskinin 4.7 kat arttığı gösterilerek erken gebelikteki leptin yüksekliğinin maternal adipoziteden bağımsız olarak GDM göstergesi olduğu ileri sürülmektedir (171).

2.4.4.REZİSTİN

Rezistin 12,5 kDa ağırlığında sisteinden zengin yeni bir adipokindir; 3T3-L1 yağ hücresi ile otokrin ve parakrin mekanizmaları açıklayan kültür çalışmaları sırasında keşfedilmiştir (172). İnsanda 19. kromozomda olduğu tespit edilen rezistinin alternatif adı "found in inflammatory zone (FIZZ3)" olarak bilinir (173). Rezistin, "resistin like molecules" (RELM) denilen bir protein ailesine aittir (174).

Farelerde rezistin, yağ dokusu miktarı ve adiposit farklılaşmasına bağlı olarak primer olarak beyaz yağ dokusunda eksprese edilir. Beyaz yağ dokusunda rezistin gen ekspresyonu, kahverengi yağ dokusundan daha fazladır (173) Kemirgenlerde rezistin üretiminin adipoz dokuya özgü olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda rezistin adipoz dokuya spesifik değildir. İnsanlarda asıl kaynağının makrofajlar olduğu bildirilmiştir.(175,176) Adipositler, kas hücreleri (176), pankreas adacık hücreleri (177), mononükleer hücreler (178) ve plasentada da (26,30,179) rezistin sentezlenebilmektedir**.**

Ekspresyonunu inflamatuar süreçler, glikokortikoidler ve lipopolisakkaritler arttırırken, TNF-α, β adrenerjik uyarı ve PPAR-γ ise azaltmaktadır (174). Adipositlerde rezistin mRNA ekspresyonu farelerde açlık durumunda düşük iken karbonhidratlı beslenme sonrası ve insülin ile artmaktadır (180). Makrofaj stimülasyonu ve endotoksin uygulanması rezistin üretiminde artışa neden olur (176).

Hipergliseminin rezistin ekspresyonunu uyarıcı etkisi olduğu ve insülinin 3T3L1 hücrelerde rezistin gen ekspresyonunu baskıladığı görülmüştür (20). Birçok çalışmada insülinin rezistin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde anahtar molekül olduğu, baskılayıcı

ve uyarıcı etkileri olduğu bildirilmiştir. Fare adipositlerinde ve 3T3-L1 hücrelerinde insülinin rezistin gen ekspresyonunu inhibe ettiği (172), plasentadan rezistin salınımının ise insülin ile uyarıldığı gösterilmiştir (30).

Rezistinin in vivo koşullarda glikoz toleransını bozduğu ve insülinin yağ dokusunda glikoz alımını uyarıcı etkisini nötralize ettiği, hepatik glikoz üretimini artırdığı bilinmektedir (173). Normal farelerde rezistin enjeksiyonunun glikoz intoleransını uyardığı ve hiperinsülinemiye neden olduğu görülmüştür (174). Diyete bağlı obez fare modellerinde rezistin antikorları verilmesi insülin direncini ve hiperglisemiyi düzelterek, insüline hassasiyeti artırmıştır. Rezistinin glikoz metabolizmasına etkili insülin antagonisti gibi çalışan bir hormon olarak görev yaptığı sanılmaktadır. Reseptörü henüz bilinmediğinden hedef hücreler ve dokular saptanamamıştır, fakat karaciğer ve kaslar hedef organ olabilir (173).

Fare modellerinde rezistinin insülin direnciyle ilişkili obezite ve T2DM fizyopatolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler dolaşımdaki rezistin artışının insülin direnci ve hiperglisemi ile yakın ilişkide olduğunu göstermektedir (173). Ancak insanlarda bu tür bir etki tartışmalıdır (181).

İnsanlarda yapılan bir çalışmada rezistinin hücresel düzeyde iki önemli etkisi olduğu, bunlardan birinin direkt olarak insan yağ hücresinde farklılaşmayı engelleyerek obezite ile beraber DM gelişimine katkıda bulunmak, bir diğer etkisinin ise abdominal deri altı yağ dokusunda rezistin mRNA düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak insülin direncine yol açmak olduğu tespit edilmiştir (182). Bir başka çalışmada adipoz doku rezistin gen ekspresyonu ile insülin direnci ve obez kişilerde serum rezistin seviyesi ile insülin direnci arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (183).

İnsanlarda serum rezistin seviyelerinin obezite ile ilişkili olmadığını belirten (184,185) çalışmalar olduğu gibi serum rezistin düzeyleri ile BMI arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu gösteren (183,186) çalışmalar da mevcuttur. Serum rezistin düzeylerinin obezitede yükseldiği, ancak beden kitle indeksinden ziyade bel çevresi artışı ve viseral obeziteyle pozitif ilişki içinde olduğu da öne sürülmektedir (187). Obez ve diyabetli insanlarda rezistin seviyesi kemirgenlerden farklı olarak azalabilir, artabilir veya değişmeyebilir (175,176).

Obez kadınlarla obez erkekleri karşılaştıran bir çalışmada rezistin düzeyi kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunmuştur (185). Serum rezistin düzeyi ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde aralarında anlamlı korelasyon olmadığı tespit edilmiştir (183).

Gebe kadınlarda iskelet kası, deri altı yağ dokusu, fetal membranlar ve plasentada rezistin salgılandığı gösterilmiş (30) gebe kadınlarda, gebe olmayan kadınlarla

karşılaştırıldığında, plazma rezistin konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur (30,31,100,188). Miyadındaki plasentada rezistin ekspresyonunun ilk trimesterdan daha fazla olduğu saptanmıştır (30). Bir çalışmada gebe kadınlar ve gebe olmayan kadınlar arasında serum rezistin konsantrasyonlarının sadece üçüncü trimesterda önemli bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (189). Gebelik haftasına göre plazma rezistin konsantrasyonu incelendiğinde miyadında gebelerde plazma rezistin konsantrasyonunun 1., 2. ve erken 3. trimester gebelerden daha yüksek bulunduğu (100) ve aralarında ilişki gösterilemeyen (31) çalışmalar bulunmaktadır.

Farklı gestasyonel yaşlarda normal kilolu ve obez kadınlar arasında plazma rezistin konsantrasyonlarında anlamlı bir farklılık bulunmadığı gösterilmiştir (100,190).

GDM'lu kadınlar ve normal gebe kadınların adipoz dokularında rezistin salgılanması açısından fark bulunmamıştır. Normal ve diyabetik gebeliği olan kadınların adipoz dokularında rezistin salgılanması iskelet kasından daha yüksek bulunmuştur (30).

GDM'lu hastalarda maternal serum rezistin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (188). Serum rezistin konsantrasyonu glikoz toleransı normal olan gebeler ve gebe olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında GDM'lu kadınlarda daha yüksektir. Aynı çalışmada GDM'lu kadınlarda IL-6 yüksekliği de gösterilerek gebelikteki rezistin düzeylerinin serum IL-6 seviyeleri ile ilişkili olduğu fakat insülin ve insülin direnci faktörleri ile ilişkili olmadığı belirtilerek GDM patogenezinde düşük dereceli inflamasyonun rolü olabileceği iler sürülmüştür (191).

Bugüne kadar insülin direnci, obezite, diyabet durumlarında rezistin düzeyleri ve aralarındaki ilişkileri araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hayvan deneylerindeki sonuçlar insanlarda yapılan çalışmalarla her zaman uyum göstermemektedir. Ayrıca insanlarda yapılan çalışma sonuçları da birbirinden farklılık göstermektedir. Sonuç olarak rezistin ile obezite, insülin direnci, diyabet gibi durumlar arasında kesin bir ilişki ortaya konamamıştır ve rezistinin nasıl bir mekanizma ile etki ettiği net değildir.

2.4.5.TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR – ALFA

İlk olarak Carswell ve arkadaşları tarafından 1975 yılında, sarkomda nekrozdan sorumlu faktör olarak tanımlanan tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) birçok fonksiyonu olan inflamatuvar bir sitokindir (192).

TNF-α 233 aminoasitten oluşmuş trimerik bir proteindir. 26-kDa ağırlığında transmembran öncül hormonu şeklinde sentezlenir. Sekresyonundan önce proteolitik yıkımla

17-kDa'luk çözünebilir, olgun TNF-α molekülüne dönüşür. TNF-α'nın her iki şekli de biyolojik yanıt oluşturur (193,194).

TNF-α başta makrofajlar olmak üzere mononükleer hücreler, aktif T ve B lenfositler, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından sentezlenir (195). Son yıllarda yapılan çalışmalarda adipoz doku ve plasentada da sentez ve salgılanımı gösterilmiştir (24,195).

TNF-α etkilerinin çoğunu iki farklı reseptör aracılığı ile gösterir. Tip 1: TNFR1 ve tip 2: TNFR2. Her iki reseptör de kinazları ve fosfoprotein fosfatazları aktif hale getirir. TNFR1, farklılaşma, çoğalma ve apoptozisle ilgili iken, TNFR2, doku nekrozu ve lenfosit çoğalması ile ilgilidir. Ayrıca TNFR1 insülin reseptör sinyali ve glikoz transportu ile ilgilidir, TNFR2 insülin direnci patogenezinde görevlidir ve her ikisi de yağ hücre membranında da bulunan reseptörlerdir. Dolaşımdaki reseptörlerin düzeyi sepsis, kanser, otoimmun hastalıklar, ateş, kronik lenfositer lösemi ve obezite gibi çok çeşitli patolojik durumlarda artar (193,194). GDM'lu hastalarda TNFR2/TNFR1 oranı normal gebe kadınlar ve zayıf sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur (196).

TNF-α özellikle lipit metabolizması, koagülasyon, insülin direnci ve endotel üzerine etki etmektedir. Bunların yanında apoptozisi indükler, akut inflamasyon sırasında fagositlerin aktivasyonunu ve karaciğerde akut faz reaktanlarının sentez ve salgılanmasını arttırır (197).

Fibroblast ve mezenkimal hücre proliferasyonunu direkt olarak uyararak sağlam ve inflamasyonlu dokuların yeniden şekillenmesinde büyüme faktörü etkisi yapar. TNF-α fagositozu aktive eder apoptozise ve nekrotik hücre lizisine yol açar. TNF-α neoanjiogenezis için promotor görevi yapmaktadır (198).

TNF-α'nın lipid metabolizmasında düzenleyici rolü olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar vardır. TNF-α'nın lipoprotein lipaz aktivitesini ve ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca TNF-α, serbest yağ asidi taşıyıcılarının adipoz dokuda ekspresyonunu azaltır (199). Dolaşımdan serbest yağ asidi alımının azalması obezitedeki hiperlipideminin bir nedeni olarak görülmektedir (194). TNF-α apoptoz yolu ile adiposit yıkımını kolaylaştırır, lipogenezi inhibe ederek lipolizi arttırır. Diğer yandan da protein yıkımını artırarak ve iştahsızlık yaparak total vücut kitlesinin kaybına yol açar. Böylece yağ dokusu miktarını ayarlamakta ve obezite üzerinde önemli ölçüde koruyucu etki göstermektedir (188,199). Ayrıca yağ hücresinde obezite ilişkili hormon leptinin üretimini artırmaktadır (125).

Çeşitli çalışmalarda TNF-α 'nın adipoz dokudan da salgılandığı gösterilmiştir. Obezitede TNF-α düzeylerinin arttığı bilinmektedir. BMI ve adipoz doku TNF-α mRNA düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kilo kaybı, adipoz dokuda azalmış TNF-α

mRNA ekspresyonu ile ilişkilidir (195,200). Obez insan ve hayvanlarda hiperinsülinemi, BMI ve TNF- α seviyeleri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (201,202).

Son araştırmalarda TNF-α'nın glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde etkileri olduğu belirtilmektedir. TNF-α apoptotik etkili olup insülin reseptör sayısını azaltarak insülin direnci oluşumuna sebep olur, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini bozar, böylece hücrelerin glikoz alımını azaltır (125). İn vitro olarak TNF-α'nın adiposit kültürlerinde (203) hepatositler (204) ve iskelet kasında (205) insülin reseptör sinyalinin down-regülasyonunu ve insülin direncini uyardığı gösterilmiştir. İnsan iskelet kası hücre kültürlerinde ve sıçanlarda TNF-α infüzyonu ile insülin direncinde artış görülmüştür (206). TNF-α, insülinin yağ ve kas dokusu üzerindeki etkisini inhibe eder (207).

Dolaşımda artan TNF-α düzeyleri kas hasarı, sepsis, yaşlanma, insülin direnci ve obezite ile ilişkilidir (208,209). İnsülin direnci ile ilişkide en fazla tanımlanan inflamatuvar marker TNF-α dır. TNF-α , adiponektinin etkisini antagonize ederek ve insülin reseptöründeki tirozin kinazı baskılayarak insülin direncine neden olur (210). TNF- α insülin direnci ile ilgili metabolik bozukluklarla ilişkilidir. TNF-α protein ekspresyonu diyabetik ve obez kişilerde adipoz doku ve iskelet kasında artmıştır (211). Artmış TNF-α düzeyleri obezitedeki insülin direnciyle ilişkilidir (202).

Plazma TNF-α düzeyleri ilerleyen yaş ile artar ve bu artış insülin direnci ile ilişkilidir (196). Yaşlı kadın ve erkeklerde TNF-α plazma düzeyleri yüksek olarak gözlemlenmiştir (211). Genç ve yaşlı sıçanlarda plazma TNF-α düzeyleri karşılaştırılarak benzer bir gözlem bildirilmiştir. TNF-α verilen yaşlı sıçanlarda insülin direnci artmıştır (212). Hiperglisemi ve hiperinsülinemi sırasında TNF-α üretiminin yaşla bağlantılı olarak bozulmakta olduğu gözlenmiştir (211).

Son zamanlardaki çalışmalar adipositlerden salınan TNF-α gibi faktörlerin gebelikteki insülin direncinde aktif rolleri olduğunu göstermektedir (24). TNF-α'nın plasenta ve adipoz dokuda sentez ve salgılanması olduğu bilinmektedir ve bu nedenle gebelik sırasındaki insülin direncinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (24,195). Ancak gebelik sırasında dolaşımdaki düzeylerinin kaynağı kesin olarak bilinmemektedir Desidual hücrelerde, koryonik sitotrofoblastlarda ve plasental sinsisyotrofoblastlarda TNF-α mRNA ve proteinlerin varlığı gösterilmiştir (24).

Gebeliğin geç dönemindeki insülin direnci adipoziteden bağımsız olarak dolaşımdaki TNF-α düzeylerindeki değişiklikler ile ilişkilidir (213). Geç gebelik döneminde GDM olan kadınlarda TNF-α seviyeleri, zayıf ve NGT olan kadınlara göre daha yüksektir. NGT ile karşılaştırıldığında GDM'ta artmış insülin direnci plasentada artan TNF-α üretimi ile

açıklanabilir. GDM'lu kadın grubunda açlık C-peptid konsantrasyonu ve serum TNF–α konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu ilişkiler normal gebe ve gebe olmayan gruplarda görülmemiştir (196).

Obez ve GDM'lu kadınlarda gebeliğin geç döneminde iskelet kası TNF-α mRNA düzeyinin NGT olan kadınlarla karşılaştırıldığında dikkat çekici şekilde yüksek olduğu görülmüştür. GDM'lu kadınlarda NGT olanlara kıyasla iskelet kası TNF-α mRNA düzeyi 5-6 kat daha yüksektir (214).

GDM'lu kadınların plasentasından glikoz uyarısına cevap olarak salgılanan TNF-α, NGT olan kadınlardan daha büyük miktardadır (215). TNF-α düzeyleri GDM ve NGT olan kadınlarda gebelikteki insülin direncini göstermek için önemli bir tahmin aracıdır (213).

2.4.6.VİSFATİN

Visfatin ilk olarak 1994'te insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir (216). Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır (217). 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (99).

Fukuhara insanlarda plazma visfatin düzeyleri ile viseral adipoz doku miktarı arasında güçlü bir korelasyon bulurken deri altı yağ dokusu ile visfatin düzeyleri arasında sadece zayıf bir ilişki saptamıştır (99). Berndt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise plazma visfatin konsantrasyonları ile viseral yağ miktarı arasında bir ilişkili saptanamamıştır. Ancak dolaşımdaki visfatin konsantrasyonları ile viseral adipoz dokuda visfatin mRNA ekspresyonu arasında önemli ve olumlu bir ilişki gösterilmiştir. Buna karşılık deri altı yağ dokusunda visfatin mRNA ekspresyonu ile dolaşımdaki visfatin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (218). Visfatinin deri altı yağ dokusu ile karşılaştırıldığında daha çok viseral yağ dokusunda eksprese edildiği gösterilmiştir (99,218) Visfatinin ekspresyonu adipoz doku ile sınırlı değildir. Kalp, böbrek, akciğer ve nötrofillerde (216), plasenta ve fetal membranlarda (27,219,220) ekspresyonu gösterilmiştir. Ayrıca iskelet kası, kemik iliği ve karaciğerden de salgılanmaktadır (221).

3T3L1 hücrelerinde visfatin mRNA ekspresyonunun hipoksi (222) ve doz bağımlı olarak deksametazon ile uyarıldığı tespit edilmiştir (223,224). Büyüme hormonu, TNF-α ve doz bağımlı olarak beta adrenerjik ajanlar (223), serbest yağ asitleri (224) ve IL-6 (225) ile

baskılandığı gösterilmiştir. İnsülinin ise visfatin mRNA ekspresyonunu etkilemediği (223) ve baskıladığı (224) şeklinde sonuçlar elde edilmiştir. İnsan adipositlerinden visfatin sekresyonunun glikoz ile arttığı gösterilmiştir (226).

İnsanlarda visfatinin fizyolojik rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu adipokinin NAD biyosentezinde enzimatik rol oynadığı (227), insülin benzeri etkileri olan yeni bir faktör olduğu (99), proinflamatuvar ve immunmodülatör süreçleri düzenleyici fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir (217,228).

Visfatinin adipositlerde ve farelerde, düşük plazma glikoz konsantrasyonlarında insülin benzeri etkileri görülmüştür. Farelerde rekombinant visfatin enjeksiyonunun doza bağlı olarak glikoz seviyelerini düşürdüğü görülerek visfatinin insülin benzeri etkisi olduğu saptanmıştır. Visfatin bu etkilerini insülin reseptörüne insülinden farklı bir bölgede bağlanarak göstermektedir ve insülin reseptörünü insülinden farklı bir yolla uyardığı sanılmaktadır. Visfatin insülin sinyal moleküllerini insülinden 10 kat daha düşük konsantrasyonlarda uyarmaktadır. 3T3-L1 adipositlerle ve L-6 monositlerle yapılan in vitro çalışmalarda glikoz transportunu ve lipogenezisi arttırdığı saptanmıştır. Preadipositlerde insüline benzer şekilde trigliserid depolanmasını uyardığı görülmüştür. Visfatinin glikoz alımını da kapsayan insülin benzeri etkileri adiposit, monosit ve hepatositlerde gösterilmiştir (99). Visfatin insan osteoblastlarında da glikoz alımını ve osteojenik markerlerin mRNA ve protein ekspresyonunu uyararak ve aynı zamanda osteobast mineralizasyonununda artışa neden olarak insüline benzer etki göstermektedir (229).

Farelere akut olarak rekombinant visfatin verilmesiyle plazma insülin düzeyinden bağımsız olarak plazma glikozunda azalış meydana gelirken, kronik olarak visfatin uygulanması ile plazma insülin konsantrasyonlarında düşüş meydana getirmiştir. Bu da visfatinin periferik dokularda insülin duyarlılığını artırıcı rolü olabileceğini düşündürmektedir (221).

Visfatin ile insülin ve insülin direnci ölçümünü (HOMA) karşılaştıran kimi çalışmalarda pozitif korelasyon saptanırken (230,231) bazılarında da dolaşımdaki visfatin ile insülin sensivitesinin belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır (232,233, 234).

Visfatinin önemli bir proinflamatuvar ve immunmodülatör olabileceği düşünülmektedir. CD14 monositlerde yapılan bir çalışmada rekombinant visfatinin insan lökositlerini aktive ederek IL-6, TNF-α, IL-1β sitokinlerinin üretimini uyardığı görülmüştür (228). Visfatinin nötrofil antiapoptozunun düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (217). Serum visfatin düzeylerinin CRP ve IL-6 ile bağımsız ilişkisi gösterilmiştir (232).

İlk çalışmalarda bu yeni adipokinin bozulmuş glikoz toleransı ve insülin direnci ile ilişkili obezite gelişiminde ve T2DM de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (99). Son zamanlarda yapılan çalışmalar insan plazma visfatin düzeylerinin obezite, viseral yağ kitlesi, T2DM ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu göstermiştir (230,233,235).

T2DM'lu kişilerde yapılan çalışmalarda plazma visfatin konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (230,234,236). Diyabetik hasta gruplarındaki kimi çalışmalarda BMI ile visfatin seviyeleri arasında ilişki saptanmamışken (216,235), bir çalışmada BMI ile arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (236).

Obezitede plazma visfatin konsantrasyonları tartışmalıdır. Çocuklarda yapılan bir çalışmada obez grupta plazma visfatin konsantrasyonları zayıf gruba göre 2 kat artmış olarak saptanmıştır. Ancak yaş ve BMI ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon bulunamamıştır (237). Yapılan başka bir çalışmada ise obez kişilerde plazma visfatin konsantrasyonları düşük bulunarak BMI ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada kadın ve erkekler arasında visfatin konsantrasyonlarında fark görülmemiştir. Açlık glikozu, insülin ve HOMA değerleri ile visfatin düzeyleri arasında da ilişki bulunmamıştır (233). Varma ve arkadaşlarının çalışmasında normal ve bozulmuş glikoz toleransı olan obez hasta gruplarında plazma visfatin konsantrasyonları ile BMI ve insülin sensivitesi arasında korelasyon saptanmamıştır (238).

Visfatinin plasenta, amniyotik epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve koryonik sitotrofoblastlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (27). İnsan plasenta hücrelerinde TNF-α'nın visfatin ekspresyonunu uyardığı saptanmıştır (239).

Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda GDM ile dolaşımdaki visfatin konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Krzyzanowska ve arkadaşları gebelikleri sırasında GDM olan kişilerde ve sağlıklı gebelerde plazma visfatin konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. GDM'lu kadınlarda plazma visfatin konsantrasyonları kontrollerden 1.4 kat yüksek bulunmuştur. Ancak visfatin ile açlık plazma glikozu, açlık plazma insülini, BMI ve HOMA arasında ilişki saptamamışlardır. Aynı çalışmada yaş ile visfatin düzeyleri arasında da ilişki gösterilememiştir (240).

Lewandowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum visfatin düzeyleri kontrol gebe grubuna göre daha yüksek olan GDM'lu gebelerde HOMA ve açlık plazma insülini ile pozitif korelasyon saptanmıştır (37). Bu çalışmanın aksine Chan ve arkadaşları GDM'ta serum visfatin düzeylerini kontrol grubuna göre %25 daha düşük bulmuşlardır. Ayrıca 1. trimesterda BMI ve anne yaşı ile serum visfatin düzeyleri arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Plazma visfatin düzeyleri ile maternal yaş arasında bağımsız ilişki varken, gebelik haftası ile korelasyon bulunamamıştır (36).

Visfatin ile yapılan bir çok çalışmada cinsiyet ile ilişki saptanmamıştır (218,230,233,234). Yaş ile hem pozitif (230) hem de negatif ilişki (36) gösterilen çalışmalar olduğu gibi pek çok çalışmada da aralarında ilişki gösterilememiştir (218,232,236,239). Yine pek çok çalışmada açlık plazma glikoz konsantrasyonları ile visfatin arasında ilişki saptanamamıştır (37,218,230,233,234). Açlık plazma insülin düzeyleri ile visfatin arasında ilişki bulunamadığını (37,218,233) ve pozitif ilişki (36,231) bulunduğunu belirten çalışmalar vardır.

Sonuç olarak visfatin ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar görülmektedir.Henüz visfatinin fonksiyonları, etkilerinin neler olduğu ve mekanizmaları net olarak bilinmemektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.OLGULARIN SEÇİMİ VE ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Çalışmamıza 09.02.2007-28.03.2008 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gebe Polikliniği'ne başvuran ve gebeliğin 24.-28. haftalarında Endokrinoloji Laboratuarında 50 gr. glikoz ile ön tarama testi yapılan gebeler dahil edildi. Tarama testinde birinci saat serum glikoz değeri ≥ 140 mg/dL bulunan gebelere, tanısal oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılarak, Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) kriterlerine göre (36gdm) gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı konan gebeler hasta grubu olarak seçildi (n=35). OGTT ile GDM tanısı konmayan, ancak tarama testinde birinci saat serum glikoz değeri ≥ 140 mg/dL bulunan gebeler bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olan grubu oluşturdu (n=46). Tarama testinde 1. saat serum glikoz değeri < 140 mg/dL bulunan, yani normal glikoz toleransı (NGT)'na sahip olan ve beden kitle indeksi (BMI), GDM ve BGT grubuna benzer sağlıklı gebeler kontrol grubu olarak (n=73) çalışılmaya alındı.

Çalışma grubumuzdaki kişilerden en az 8 saatlik açlıktan sonra alınan venöz kan örneklerinde Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda glikoz, BUN, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, AST, ALT, HbA1C, fruktozamin, insülin, hsCRP ve C-peptid değerleri ölçüldü. Ayrıca alınan bir kuru tüp kan 4000 rpm'de +4°C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri ayrılarak çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Bu serum örneklerinde ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile rezistin, adiponektin, leptin, visfatin, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) tayinleri yapıldı.

Çalışma grubumuzdaki kişilerde insülin direnci, açlık glikoz ve insülin değerleri kullanılarak HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) formülü ile hesaplandı (91).

HOMA-IR : [açlık glikozu (mmol/l) x açlık insülini (μU/ml)] / 22.5

Grupların beden kitle indeksleri (BMI), kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy ölçüsünün karesine bölünmesi ile hesaplandı (241).

BMI: Ağırlık (kg) / Boy (m^2)

.

3.2. ANALİZLER

3.2.1.BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Glikoz, trigliserit ve total kolesterol enzimatik kolorimetrik; BUN kinetik UV; LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol homojen enzimatik kolorimetrik; kreatinin kinetik kolorimetrik; AST, ALT kinetik UV; fruktozamin kolorimetrik olarak Modüler Sistem DPP Otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Japan) ile çalışıldı.

HbA1c deterjan ile hemoliz edilmiş tam kanda türbidimetrik inhibisyon immunoassay (TINIA) yöntemi ile Modüler Sistem P modülünde (Roche Diagnostics, Japan) çalışıldı.

C-peptid, elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile Modüler Sistem E170 modülünde (Roche Diagnostics, Japan), insülin ise kemiluminesans mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemiyle Architect Sistem i2000 (Abbott Diagnostics) modülünde çalışıldı.

HsCRP immunotürbidimetri yöntemi ile Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, Japan) cihazında çalışıldı.

Glikoz: Atmosferik oksijen varlığında glikoz, glikoz oksidaz (GOD) ile glikonolaktona yükseltgenir. Oluşan hidrojen peroksid, peroksidaz (POD) varlığında, 4-aminofenazon ve fenolü, 4-(p-benzokinon-monoimino)fenazona oksitler. Meydana gelen kırmızı renkli boyanın absorbansı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

Trigliserid: Trigliseridiler lipoprotein lipaz (LPL) ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olur. Gliserol, dihidroksiaseton fosfat ve hidrojen peroksite oksitlenir. Hidrojen peroksit, peroksidaz (POD) varlığında, 4-aminofenazon ve 4-klorofenol ile reaksiyona girerek kırmızı bir boya maddesi oluşturur.

LDL Kolesterol: Enzimatik yöntem ile kolesterol tayininde ortama bir deterjan eklendiğinde HDL' deki kolesterolün reaktivitesi çok azalır. Mg^{+2} varlığında ortama eklenen bir şeker bileşiği de VLDL ve şilomikronlardaki kolesterolün enzimatik reaktivitesini çok azaltır. Deterjan ile şeker bileşiğinin birlikte kullanılması serumdaki LDL-kolesterolün selektif şekilde tayinini mümkün kılar.

Total Kolesterol:

Kol. esteraz
Kolesterol esterleri + H2O ----------> Kolesterol + R-COOH

Kol. oksidaz
Kolesterol+ O2 ----------> Kolest-4-en-3-one + H2O2

Peroksidaz
2 H2O2 + 4-aminoferazon + fenol ----------> 4-p-benzokinonmonoiminoferozon + 4 H2O

HDL Kolesterol: Magnezyum sülfat varlığında, dekstran sülfat selektif olarak LDL, VLDL ve şilomikronlar ile suda çözünen kompleksler oluşturur. Bu kompleksler PEG ile modifiye olmuş enzimlerin etkisine dayanıklıdır. HDL' nin kolesterol konsantrasyonu, amino gruplarına PEG* eklenerek modifiye olmuş kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimlerinin reaksiyonu ile saptanır.

Fruktozamin:

Alkalen çözelti
Ketoaminler + Nitrotetrazolium mavisi ----------> Formazan

Formazan miktarının 546 nm'de fotometrik olarak ölçülme prensibine dayanır.

HbA1C: Lizattaki glikohemoglobin (HbA1C), anti-HbA1C antikoru ile reaksiyona girerek çözünür antijen-antikor kompleksleri oluşturur. Ortama eklenen polihaptenler anti-HbA1C antikor fazlası ile çözünmez antikor-polihapten kompleksi oluştururlar. Bu çözünmez kompleksler türbidimetrik olarak tayin edilir.

hsCRP: Serum örneğindeki CRP, monoklonal anti-CRP antikorları kaplanmış lateks partikülleri ile agglutinasyon sonucu presipitat oluşturur. Presipitat, 552 nm dalga boyunda türbidimetrik olarak tespit edilir.

C-peptid ve insülin: Serumdaki insülin, biyotinlenmiş, insülin için spesifik monoklonal bir antikor ve rutenyum kompleksi [Tris(2,2'-bipridil)rutenyum(II)] ile işaretlenmiş, insülin için spesifik başka bir monoklonal antikor ile sandviç kompleksi oluşturur. Ortama streptavidin ile kaplanmış mikropartiküllerin katılması ile biyotin ve streptavidinin etkileşmesi sonucu, sandviç kompleksi solid faza (mikropartiküller) bağlanır. Ölçüm hücresi içinde, mikropartiküller manyetik olarak elektrod üzerinde yakalanır. Bağlanmamış materyal

uzaklaştırılır, elektroda akım verilmesi ile meydana gelen kemiluminesan ışıma "photomultiplier" ile ölçülür.

3.2.2.ELISA YÖNTEMİYLE ÖLÇÜLEN PARAMETRELER

ELISA yöntemi bir örnekte antikor veya antijen varlığını göstermek için kullanılan biyokimyasal bir tekniktir. İki antikor kullanılır. Birinci antikor antijene spesifiktir, diğeri ise bir enzimle bağlıdır ve antijen-antikor kompleksi ile etkileşir. İkinci antikor sinyal üretimini sağlayan kromojenik veya florojenik substrat oluşumuna neden olur.

Serum rezistin, adiponektin, leptin, visfatin, TNF-α ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile saptandı.

Rezistin:

Serum rezistin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (ImmunAssayPro, Canada, USA) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller monoklonal anti-human rezistin antikoru ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konulur. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-horseradish peroxidaz (HRP) enzim konjügatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjügatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut rezistin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Adiponektin:

Serum adiponektin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (ImmunAssayPro, USA) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller monoklonal anti-human adiponektin antikoru ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konulur. Üzerine biyotinlenmiş ikinci monoklonal anti-human antikor eklenir. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin–horseradish peroxidaz (HRP) enzim konjügatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlanır. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim

konjügatı yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut adiponektin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Leptin:

Serum leptin düzeyleri sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (İmmunAssayPro, USA) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller monoklonal anti-human leptin antikoru ile kaplı mikrotest kuyucuklarına konarak inkübe edilir. İnkübasyon sırasında leptin antijeni bir bölgesinden kuyucuklara kaplanmış durumdaki antikora, ikinci bir bölgesinden de biyotinlenmiş antikora bağlanır. İnkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan biyotinlenmiş antikor yıkanarak uzaklaştırılır. Bütün kuyucuklara eklenen streptavidin-horseradish peroxidaz (HRP) enzimi biyotinlenmiş antikora bağlanır. İkinci inkübasyondan ve kuyucuklardaki bağlı olmayan enzim yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara stabilize kromojen eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Oluşan rengin şiddeti örnekteki leptin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

TNF-α:

Serumda TNF-α tayini solid faz sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (Biosource International, Inc., Human TNF-α,USA) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller hTNF-α için spesifik bir antikor ile kaplanmış olan mikrotest kuyucuklarına konarak inkübe edilir. Birinci inkübasyon sırasında örnekteki hTNF-α antijeni hem solid faza bağlı antikora hem de ortama eklenen biyotin ile işaretlenmiş antikora bağlanır. İkinci antikorun fazlası yıkanarak uzaklaştırılır ve streptavidin-peroksidaz eklenir. Streptavidin-peroksidaz biyotinlenmiş antikora bağlanır. İkinci bir inkübasyondan sonra bağlanmamış enzim de yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara, peroksidazın reaksiyona gireceği kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. Okunan absorbans örnekte mevcut TNF-α konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

IL-6:

Serumda IL-6 tayini solid faz sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (Biosource International, Inc., Human IL-6, California USA) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller, hIL-6 için spesifik bir antikor ile kaplanmış olan mikrotest kuyucuklarına konarak inkübe edilir. Birinci inkübasyon sırasında örnekteki hIL-6 antijeni solid faza bağlı antikora bağlanır. Yıkama işleminden sonra ortama hIL-6 için spesifik ve biyotin ile işaretlenmiş ikinci bir antikor eklenir. İkinci inkübasyon sırasında bu antikor, birinci antikora bağlanarak immobilize olmuş hIL-6'a bağlanır. İkinci antikorun fazlası yıkanarak uzaklaştırılır ve ortama streptavidin-peroksidaz eklenir. Streptavidin-peroksidaz biyotinlenmiş antikora bağlanır. Üçüncü bir inkübasyondan sonra bağlanmamış enzim de yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara, peroksidazın reaksiyona gireceği kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Dördüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda fotometrik olarak ölçülür. Okunan absorbans örnekte mevcut IL-6 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Visfatin:

Serumda visfatin tayini solid faz sandviç ELISA yöntemi ile ticari kit (Alpco Diagnostics, Salem, USA) kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde serum örnekleri, standartlar ve kontroller, visfatin için spesifik bir antikor ile kaplanmış olan mikrotest kuyucuklarına konarak inkübe edilir. Birinci inkübasyon sırasında örnekteki visfatin antijeni solid faza bağlı antikora bağlanır. Yıkama işleminden sonra ortama visfatin için spesifik ve biyotin ile işaretlenmiş ikinci bir antikor eklenir. İkinci inkübasyon sırasında bu antikor, birinci antikora bağlanarak immobilize olmuş visfatin'e bağlanır. İkinci antikorun fazlası yıkanarak uzaklaştırılır ve ortama streptavidin-peroksidaz eklenir. Streptavidin-peroksidaz biyotinlenmiş antikora bağlanır. Üçüncü bir inkübasyondan sonra bağlanmamış enzim de yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara, peroksidazın reaksiyona gireceği kromojen bir substrat olan tetrametilbenzidin (TMB) eklenir. Dördüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda fotometrik olarak ölçülür. Okunan absorbans örnekte mevcut visfatin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

3.3.İSTATİSTİK İNCELEMELER

İstatistik analizleri GraphPad Instat (GraphPad Software, V 2.02, San Diego, CA) yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar, normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama ± standart sapma (SD); normal dağılıma uymayan değişkenler için ise medyan (dağılım aralığı) olarak verilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ait verilerin kıyaslanmasında, normal dağılıma uymayan değişkenler için nonparametrik Mann-Whitney U testi; normal dağılıma uyan değişkenler için ise Student t-testi kullanılmıştır. Korelasyon değerlendirmesi için nonparametrik Spearman bağıntı testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Çalışmaya yaşları 18-44 arasında değişen toplam 154 gebe katıldı. 50 g glikoz ile yapılan tarama testi ve 100 g glikoz ile yapılan tanısal OGTT kriterlerine göre gebelerin 35'i GDM, 46'sı BGT ve 73'ü NGT olarak gruplandırıldı. Gruplar yaş, gestasyonel hafta ve gebelik öncesi BMI değerlerine göre karşılaştırıldı.

Tablo-1. Normal glikoz toleransı, Bozulmuş glikoz toleransı ve gestasyonel diyabet gruplarında yaş, beden kitle indeksi ve gestasyonel hafta değerleri.

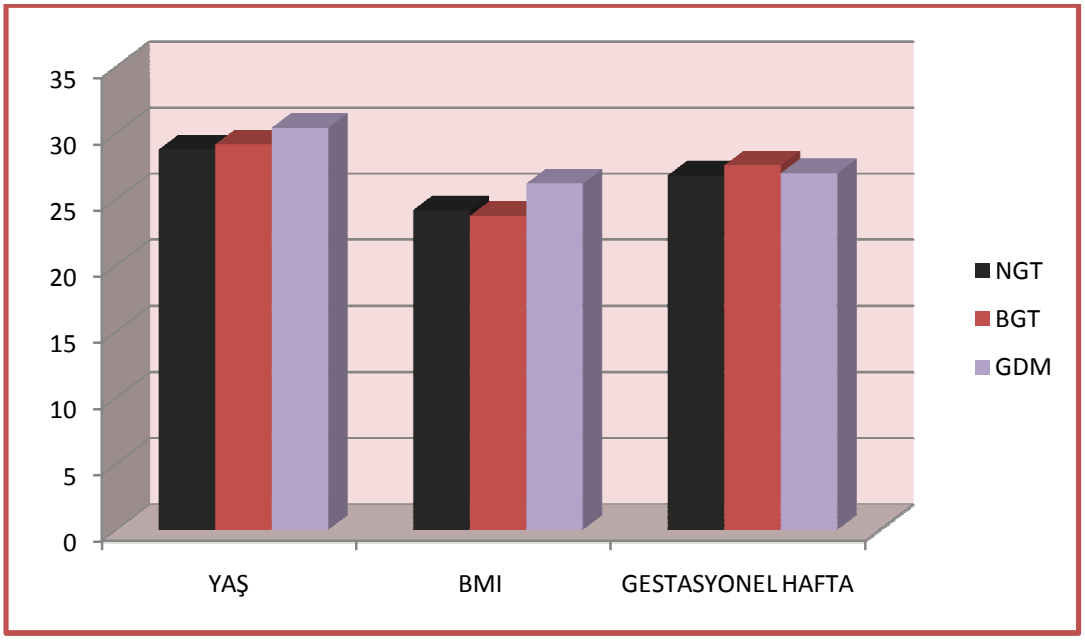
	NGT (n=73)	**BGT (n=46)**	**GDM (n=35)**
YAŞ	28.75 ± 5.9	29.14 ± 5.16	30.4 ± 5.3
BMI (kg/m^2)	24.18 ± 4.74	23.73 ± 3.86	26.18 ± 5.3
GESTASYONEL HAFTA	26.80 ± 2.3	27.56 ± 2.45	26.96 ± 2.16

Değerler ortalama ± SD olarak verilmiş, gruplar arasındaki fark Student t testi ile araştırılmıştır, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir

Yaş ortalamasına göre gruplar incelendiğinde GDM, BGT ve NGT'lı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

GDM, BGT ve NGT gruplarındaki gebelerin gestasyonel haftaları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Benzer şekilde gebelik öncesi kilolarına göre hesaplanan BMI açısından da üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).



Grafik-1.NGT, BGT ve GDM gruplarında yaş, BMI ve gestasyonel hafta değerleri.

4.2.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Grupların rutin biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi Tablo-2'de gösterilmiştir.

Normal glikoz toleransı, bozulmuş glikoz toleransı ve gestasyonel diyabeti olan gebelerde rutin biyokimyasal test değerleri karşılaştırıldığında glikoz, fruktozamin, HbA1C, insülin, C-peptid, trigliserid ve kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p < 0.05$).

Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL- kolesterol, BUN, AST, ALT ve hs-CRP değerlerinde ise anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo-2. Normal Glikoz Toleransı, Bozulmuş Glikoz Toleransı ve Gestasyonel Diyabet gruplarının biyokimyasal parametreleri.

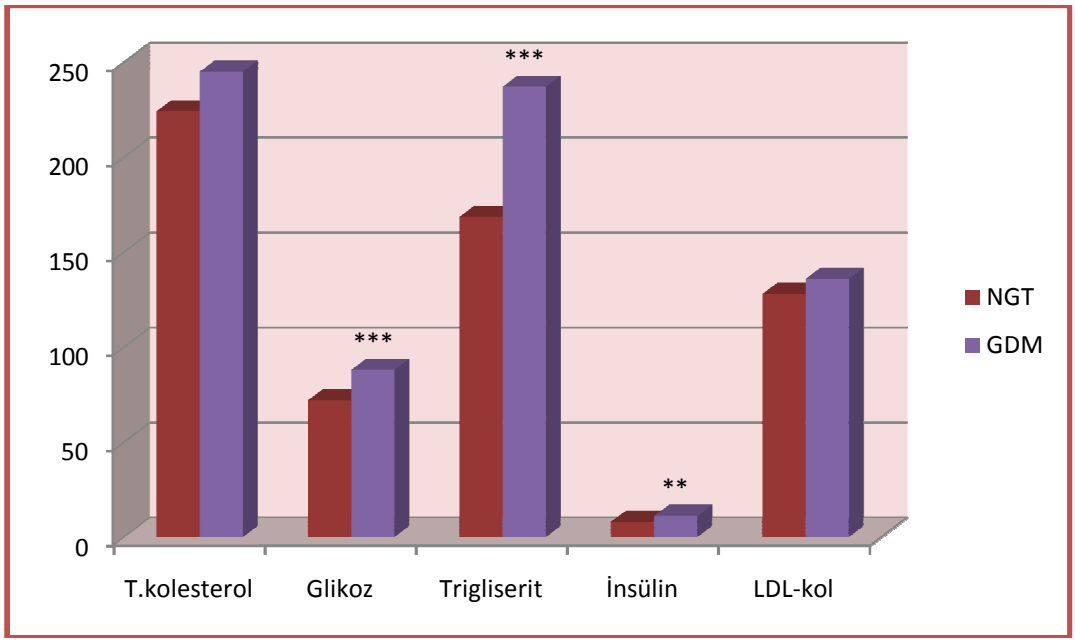
	NGT (n=73)	BGT (n=46)	GDM (n=35)	Gruplar Arası
Glikoz (mg/dL)	72 (34-105)	65.5 (39-104)	88 (65-225)	***B,***C
İnsülin(μIU/mL)	8.05 (3-38.1)	7.05 (3.5-57.1)	11.2 (1.8-171.2)	**B,**C
Fruktozamin (mmol/L)	1.92 ± 0.18	1.94 ± 0.19	2.09 ± 0.38	*B,**C
Hb A1C (%)	5.34 ± 0.25	5.45 ± 0.28	5.72 ± 0.89	*A,**C
C–Peptid (ng/mL)	1.98 (0.84-4.78)	2.01 (0.8-7.08)	2.57 (1.24-14.5)	***B, **C
Total Kolesterol (mg/dL)	231.06 ± 39.04	242.47 ± 39.94	244.31 ± 49.81	AD
HDL Kolesterol (mg/dL)	67.55 ± 15.94	66.16 ± 15.73	62 ± 14.46	AD
LDL Kolesterol (mg/dL)	131.51 ± 32.65	141.56 ± 33.52	139.37 ± 38.93	AD
Trigliserit (mg/dL	168.5 (90-355)	167 (51-396)	237 (101-577)	*B, ***C
Hs-CRP (mg/mL)	4.7 (0.5-29)	5.3 (0.7-48)	3.3 (0.6-33)	AD
BUN(mg/dL)	7.53 ± 2.46	6.83 ± 1.64	7.86 ± 3.02	AD
Kreatinin(mg/dL)	0.46 ± 0.09	0.49 ± 0.08	0.53 ± 0.19	*C
ALT(U/L)	12.81 ± 5.58	13.22 ± 6.23	13.23 ± 5.07	AD
AST(U/L)	15.82 ± 4.68	16.5 ± 4.95	15.2 ± 3.76	AD
HOMA-IR	1.30 (0.34-8.92)	1.15 (0.44-12.1)	2.46 (0.34-39.72)	***B, ***C

A:NGT ile BGT arasında, B:BGT ile GDM arasında, C:NGT ile GDM arasında

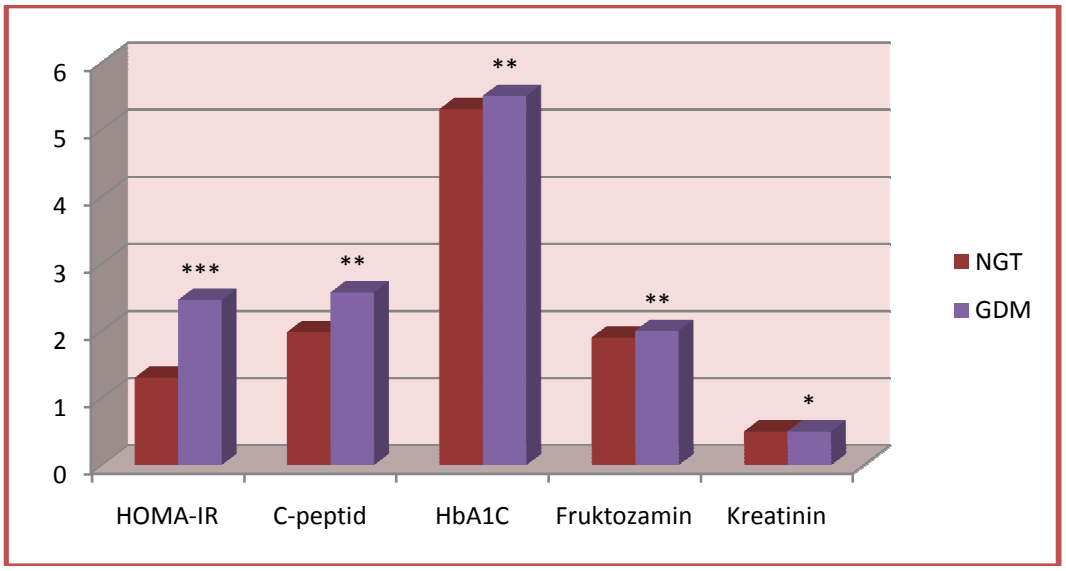
AD: anlamlı değil ($p > 0.05$). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Değerler normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama ± standart sapma (SD); normal dağılıma uymayan değişkenler için ise medyan (dağılım aralığı) olarak verilmiştir.Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında nonparametrik Mann-Whitney U testi; normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Student t-testi kullanılmıştır.

NGT ve GDM Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması



Grafik-2.NGT ve GDM arasında glikoz, insülin, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinin karşılaştırması. ** $p < 0.01$ ***$p < 0.001$



Grafik-3.NGT ve GDM gruplarında HOMA-IR, fruktozamin, HbA1C, C-peptid, kreatinin değerlerinin karşılaştırması. *$p < 0.05$ **$p < 0.01$ ***$p < 0.001$

GDM'lu gebelerin insülin düzeyleri NGT'lı gebelerinkinden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($p < 0.01$), glikoz ve trigliserid değerleri ise çok ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

GDM'lu gebelerin HbA1C ve C-peptid düzeyleri NGT grubununkinden ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

GDM grubunun kreatinin düzeyleri NGT grububnunki ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

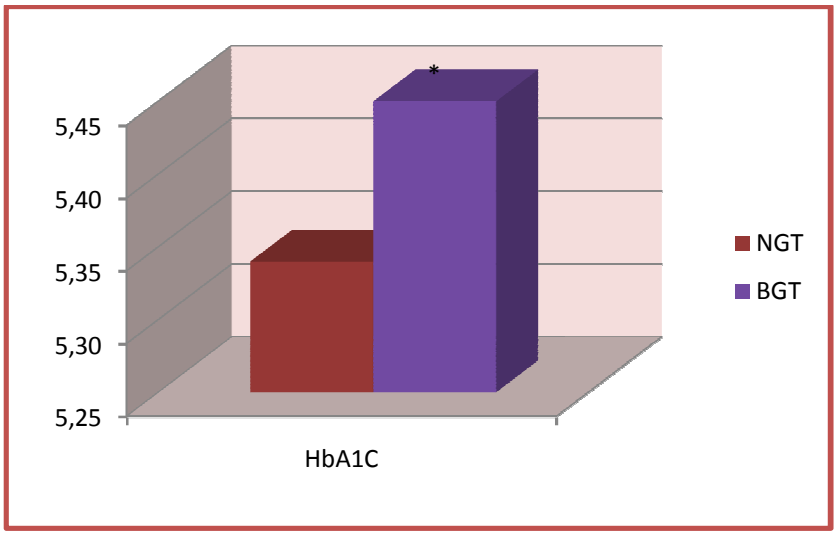
Fruktozamin düzeyleri diyabetik gebelerde NGT'lı gebelerden ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$).

HOMA-IR değerleri gestasyonel diyabet grubunda NGT'lı gebelerinkine göre çok ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

NGT ve BGT Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması

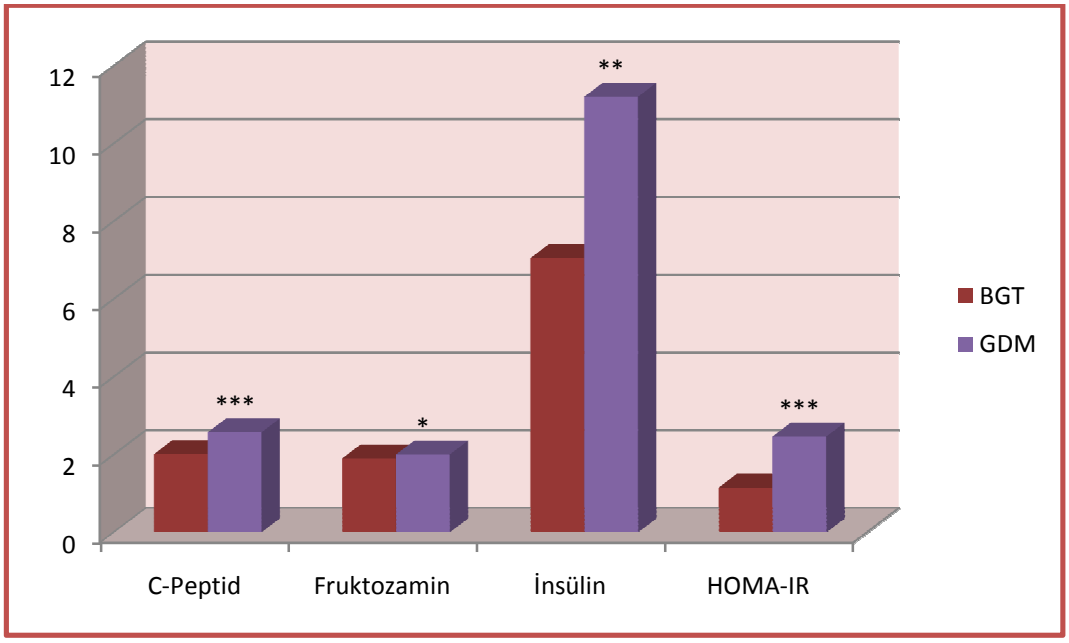
Glikoz toleransı normal (NGT) ve bozulmuş olan (BGT) gebelerin biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında HbA1C dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmedi.

HbA1C düzeyleri BGT grubunda NGT'lı grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$).

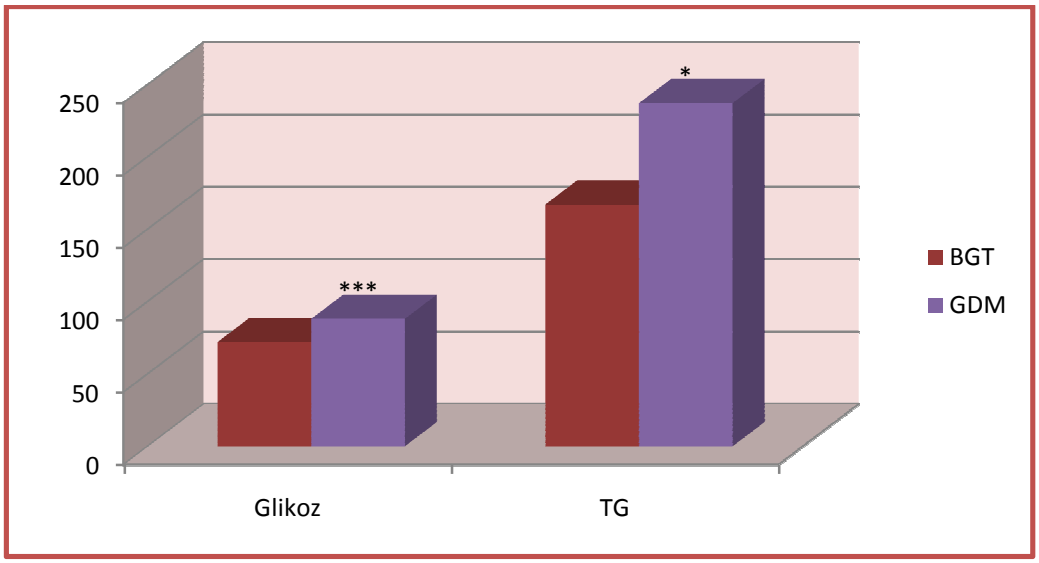


Grafik-4.NGT ve BGT gruplarında HbA1C değerleri *p>0.05

BGT ve GDM Gruplarında Parametrelerin Karşılaştırılması



Grafik-5.BGT ve GDM gruplarında C-peptid, fruktozamin, insülin ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırması. ***p < 0.001 **p < 0.01 *p < 0.05



Grafik-6. BGT ve GDM gruplarında glikoz, trigliserid değerlerinin karşılaştırması. *p < 0.05 ***p < 0.001

Gestasyonel diyabetli gebelerin glikoz, C-peptid ve HOMA-IR değerleri bozulmuş glikoz toleransı olan gebelerle karşılaştırıldığında çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).

GDM grubunun insülin düzeyleri BGT grubununkinden ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$).

Diyabetik gebelerin fruktozamin düzeyleri NGT'lı gebelerinkinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

GDM'lu gebelerde trigliserid düzeyleri de NGT'lı gebelerinki ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$).

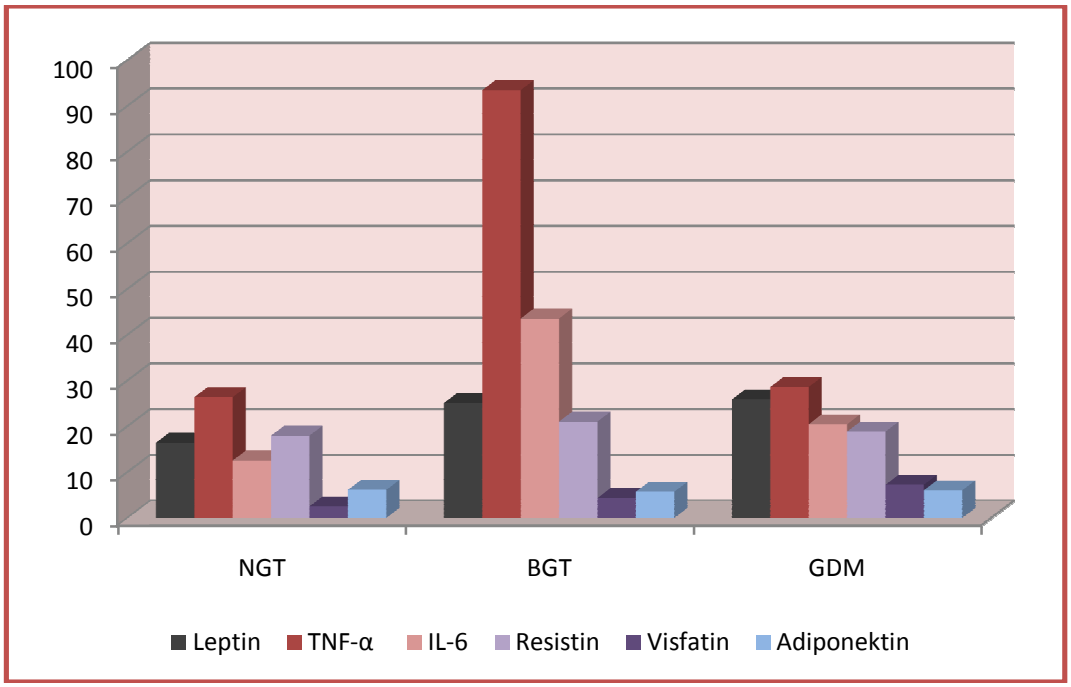
4.3. ELISA YÖNTEMİYLE BAKILAN PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Normal glikoz toleransı, bozulmuş glikoz toleransı ve gestasyonel diyabet gruplarının rezistin, adiponektin, leptin, visfatin, TNF-α, IL-6 ve hsCRP değerleri normal dağılıma uymadığından medyan(dağılım aralığı) olarak Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3. NGT, BGT ve GDM gruplarının rezistin, adiponektin, leptin, visfatin, TNF-α ve IL-6 medyan (dağılım aralığı) değerleri.

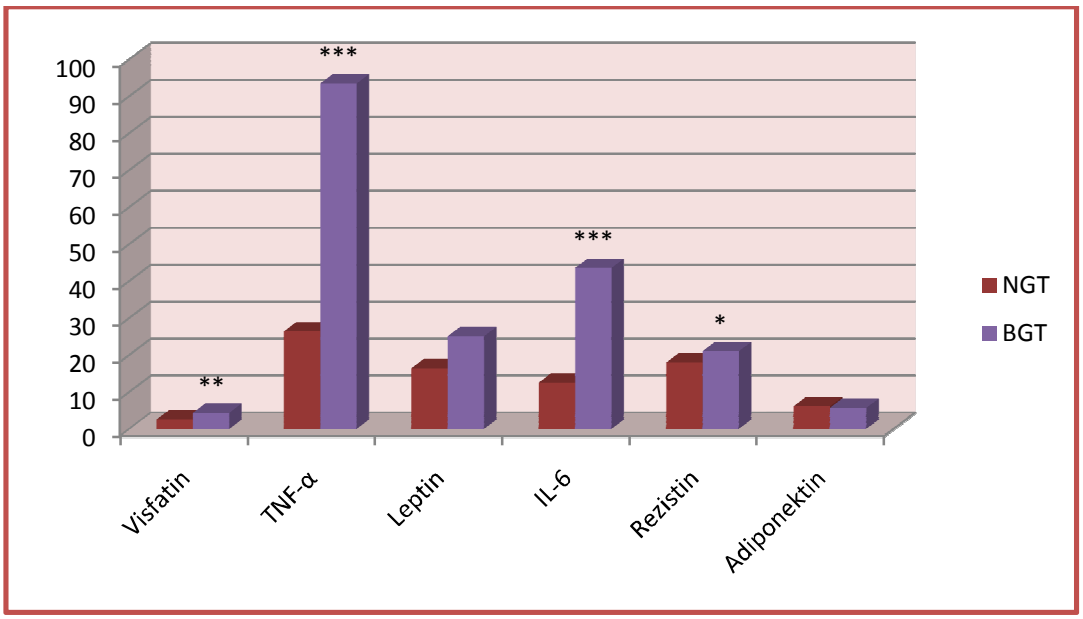
Parametreler	NGT (n:73)	BGT (n:46)	GDM (n:35)	Gruplar arası
REZİSTİN (ng/mL)	17.98 (4.1-50)	21.05 (9.87-38.75)	18.87 (8.7-37.2)	*A
ADİPONEKTİN (µg/mL)	6137.5 (990-22250)	5720 (2845-17315)	6040 (1035-14285)	AD
LEPTİN (ng/mL)	16.42 (0.26-72.3)	25.09 (0.03-60.94)	25.9 (1.2-155.36)	*C
VİSFATİN (ng/mL)	2.54 (0.30-16.52)	4.36 (0.78-25.28)	7.26 (0.79-24.44)	**A, *B,***C
TNF-α (ρg/mL)	26.39 (1.75-403.73)	93.47 (22.59-365.62)	28.6 (13.39-253.39)	***A, ***B
IL-6 (ρg/mL)	12.54 (0.18-50.2)	43.57 (6.72-532)	20.46 (6.02-539)	***A, ***B, **C

A: NGT ile BGT arasında, B: BGT ile GDM arasında, C: NGT ile GDM arasında karşılaştırma. AD: anlamlı değil * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Nonparametrik Mann-Whitney U testi kullanılmıştır



Grafik-7.NGT, BGT ve GDM gruplarında leptin, TNF-α, IL-6, rezistin, visfatin ve adiponektin medyan değerleri

ELISA Yöntemiyle Bakılan Parametrelerin NGT ve BGT Gruplarında Anlamlılık Değerlendirmeleri



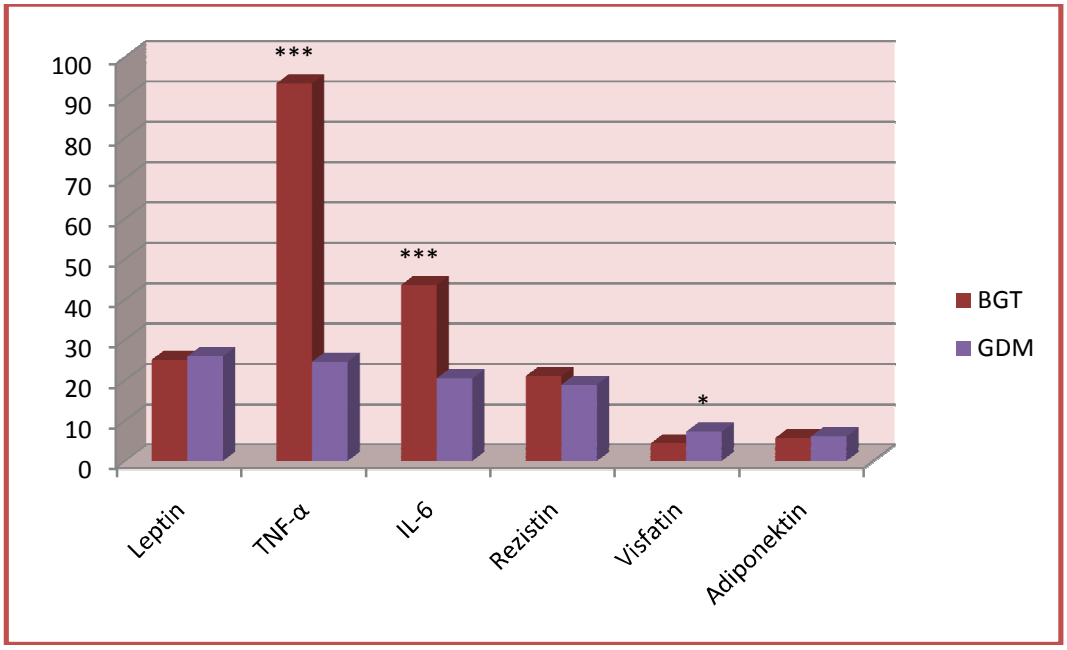
Grafik-8. NGT ve BGT gruplarında visfatin, TNF-α, leptin, IL-6, rezistin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması * $p < 0.$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

BGT'lı gebe grubunda TNF-α ve IL-6 düzeyleri NGT grubuna kıyasla çok ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

BGT'lı gebe grubunda visfatin düzeyleri NGT grubuna kıyasla ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($p < 0.01$); rezistin değerleri ise anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Adiponektin ve leptin düzeyleri, BGT'lı ve NGT'lı gebe gruplarında istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$).

ELISA Yöntemiyle Bakılan Parametrelerin BGT ve GDM Gruplarında Anlamlılık Değerlendirilmeleri



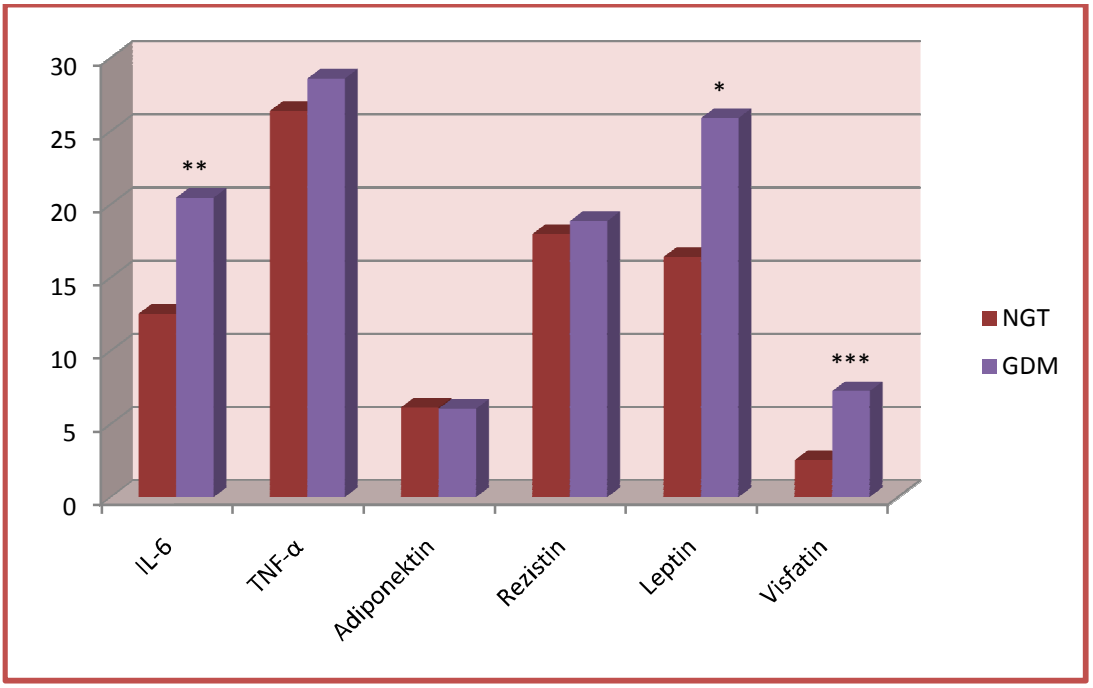
Grafik-9. BGT ve GDM gruplarında leptin, TNF-α, IL-6, resistin, visfatin ve adiponektin değerlerinin karşılaştırılması. * $p < 0.05$ *** $p < 0.001$

TNF-α ve IL-6 düzeyleri BGT'lı gebe grubunda gestasyonel diyabeti olan gebelere göre çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Visfatin düzeyleri GDM grubunda, BGT'lı gebe grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$).

İki grup arasında leptin, rezistin ve adiponektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

ELISA Yöntemiyle Bakılan Parametrelerin NGT ve GDM Gruplarında Anlamlılık Değerlendirilmeleri



Grafik-10.NGT ve GDM gruplarında IL-6, TNF-α, adiponektin, rezistin, leptin ve visfatin değerlerinin karşılaştırılması. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

Visfatin düzeyleri gestasyonel diyabet grubundaki gebelerde, NGT'lı gebelere göre çok ileri derecede anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

IL-6 düzeyleri GDM'lu gebelerde, NGT'lı gebelerinkine göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.01$).

GDM grubunda leptin değerleri de NGT'lı gruptan anlamlı derecede yüksekti ($p< 0.05$).

GDM ve NGT gruplarının TNF-α, rezistin ve adiponektin düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0.05$).

4.4. PARAMETRELERİN BİRBİRLERİ İLE KORELASYONLARI

NGT, BGT ve GDM gruplarında visfatin, IL-6, TNF-α, leptin, adiponektin, rezistin, insülin, glikoz ve HOMA-IR değerleri normal dağılıma uymadıklarından nonparametrik Spearman testi kullanılarak karşılaştırılmış ve Tablo-4, Tablo-5 ve Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-4. GDM grubunda parametrelerin birbirleri ile korelasyonu

GDM Grubu		Visfatin	IL-6	TNF-α	Leptin	Adiponektin	İnsülin	Glikoz	HOMA IR
IL-6	p	0.13							
	r	0.26							
TNF-α	p	****0.0015**	*****0.0001**						
	r	0.53	0.64						
Leptin	p	0.70	0.45	0.90					
	r	0.07	-0.13	0.02					
Adiponektin	p	0.62	0.79	0.69	0.20				
	r	-0.42	0.05	0.07	-0.22				
İnsülin	p	0.74	0.91	0.92	0.097	****0.008**			
	r	0.06	0.02	-0.017	0.29	-0.45			
Glikoz	p	0.60	0.28	0.53	0.34	0.099			
	r	-0.096	-0.19	-0.11	0.17	-0.28			
HOMA IR	p	0.85	0.82	0.40	0.08	****0.004**			
	r	-0.03	-0.04	-0.15	0.30	-0.48			
Rezistin	p	0.26	*****0.0002**	*****0.0002**	0.88	0.85	0.94	****0.0039**	0.86
	r	0.20	0.58	0.58	-0.03	0.03	0.01	-0.48	-0.03

Nonparametrik Spearman bağıntı testi kullanılmıştır. ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

GDM grubunda TNF-α ile visfatin arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ($p = 0.0015$, $r = 0.53$), TNF-α ile IL-6 ($p = 0.0001$, $r = 0.64$) ve rezistin ($p = 0.0002$, $r = 0.58$) arasında ise anlamlı pozitif ilişki saptandı.

Rezistin ile IL-6 ve glikoz değerleri arasındaki ilişki; sırasıyla p = 0.0002, r = 0.58 ve p = 0.0039, r = -0.48 olarak anlamlı bulundu. Rezistin ile IL-6 arasındaki ilişki çok ileri derecede anlamlı pozitif, rezistin ile glikoz değerleri arasındaki ilişki ise ileri derecede anlamlı negatifti.

Adiponektin ile insülin ve HOMA-IR değerleri arasında sırasıyla p = 0.008, r = -0.45 ve p = 0.004, r = -0.48 olarak ileri derecede anlamlı negatif ilişki bulundu.

GDM grubundaki diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo-5. BGT grubunda parametrelerin birbirleri ile korelasyonu

BGT Grubu		Visfatin	IL-6	TNF-α	Leptin	Adiponektin	İnsülin	Glikoz	HOMA IR
IL-6	p	0.34							
	r	0.16							
TNF-α	p	***0.02**	****0.0003**						
	r	0.36	0.51						
Leptin	p	0.74	0.38	0.16					
	r	-0.05	-0.14	-0.22					
Adiponektin	p	0.27	0.65	0.68	0.06				
	r	-0.15	0.07	-0.06	0.30				
İnsülin	p	0.65	0.87	0.92	0.93	0.45			
	r	0.08	-0.02	-0.01	-0.012	-0.11			
Glikoz	p	0.07	***0.016**	****0.0001**	0.70	0.75			
	r	-0.29	-0.35	0.63	0.06	-0.05			
HOMA IR	p	0.83	0.30	0.08	0.99	0.58			
	r	-0.04	-0.16	-0.26	0.002	-0.084			
Rezistin	p	***0.0075**	0.39	****0.0002**	0.13	0.32	0.59	***0.009**	0.92
	r	0.42	0.13	0.52	-0.24	-0.15	0.08	-0.38	-0.01

Nonparametrik Spearman bağıntı testi kullanılmıştır * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

BGT grubunda TNF-α ile IL-6, glikoz ve rezistin arasında sırasıyla p= 0.0003, r= 0.51; p= 0.0001, r= 0.63 ve p= 0.0002, r= 0.52 istatistiksel olarak çok ileri düzeyde anlamlı pozitif

ilişki bulundu. TNF-α ile visfatin arasında ise p = 0.02, r = 0.36 olarak anlamlı pozitif ilişki saptandı

Rezistin ile visfatin arasında (p=0.0075, r=0.42) ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki bulunurken rezistin ve glikoz değerleri arasında da (p=0.009, r= -0.38) ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki bulundu.

IL-6 ve glikoz değerleri arasında ise (p=0.016 , r= -0.35) anlamlı negatif ilişki saptandı.

BGT grubunda diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo-6. NGT grubunda parametrelerin birbirleri ile korelasyonu

NGT grubunda		Visfatin	IL-6	TNF-α	Leptin	Adipo-nektin	İnsülin	Glikoz	HOMA IR
IL-6	p	0.92							
	r	-0.015							
TNF-α	p	0.60	0.53						
	r	0.078	0.08						
Leptin	p	0.38	0.77	0.20					
	r	0.13	-0.046	0.20					
Adiponektin	p	0.37	0.34	0.97	0.68				
	r	0.13	-0.12	-0.005	0.06				
İnsülin	p	0.18	0.18	0.76	0.17	****0.005**			
	r	-0.197	0.17	-0.04	-0.21	-0.33			
Glikoz	p	0.96	0.12	0.82	0.62	***0.037**			
	r	-0.007	0.19	-0.03	-0.077	-0.25			
HOMA	p	0.34	0.13	0.80	0.17	****0.003**			
	r	-0.14	0.18	-0.03	-0.21	-0.35			
Rezistin	p	0.35	0.17	0.39	0.73	0.12	0.81	0.35	0.64
	r	0.14	0.17	0.11	0.05	0.19	0.03	0.11	0.057

Nonparametrik Spearman bağıntı testi kullanılmıştır * p<0.05 ** p<0.01

NGT grubunda parametreler birbirleri ile karşılaştırıldığında adiponektin ile insülin (p=0.005, r= -0.33) ve HOMA-IR (p=0.003 , r= -0.35) arasında ileri düzeyde anlamlı negatif ilişki; adiponektin ve glikoz (p=0.037 , r= -0.25) arasında ise anlamlı negatif ilişki bulundu.

5.TARTIŞMA

Gebeliğin en sık rastlanan metabolik komplikasyonu olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak tanımlanır (1,3). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde görülmekle birlikte bu oran bazı popülasyonlarda %14'e kadar yükselmektedir (7). GDM hikayesi olan kadınlarda gebeliği izleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişme riskinde önemli artış olduğu gösterilmiştir (5,6).

Gebelikte, gittikçe büyüyen fetusun artan metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere plasental büyüme hormonu, prolaktin, kortizol ve progesteron gibi hormonlar glikoz metabolizmasının regülasyonunu değiştirir ve böylece fetusa yeterli glikoz transferini sağlar (47). İnsülinin etkisini antagonize eden bu hormonlar gebelik ilerledikçe rölatif insülin direncine sebep olur (18).

İnsülin etkisi gebelik boyunca değişiklikler gösterir. Gebeliğin 12.-14. haftalarında biraz artan insülin duyarlılığı daha sonra bütün gebelik süresince düşük kalır; normal bir gebelikte üçüncü trimesterde insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (48,49). İnsülin direnci üçüncü trimesterde en yüksek noktasına ulaşır, doğumla birlikte insülin duyarlılığı geri döner. Gestasyonel diabetes mellitus da ikinci trimesterin sonunda ortaya çıkıp doğumla birlikte ortadan kalkar (48).

Diyabet ile komplike olmuş gebelikler hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Gestasyonel diyabet, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman anne ve bebekte değişik spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (52,53). Gebelikte görülen diyabetin %90'a yakın bir kısmının gestasyonel diabetes mellitus olması ve anne ile bebek açısından taşıdığı riskler nedeniyle risk altındaki grubu belirlemek için tarama testi yapılması gerekir (4,5,6,57).

O' Sullivan ve Mahan gestasyonel diyabetli kadınları uzun süre takip etmiş; ortalama 20 yıl içinde kadınların %40'ında tip 2 diyabet geliştiğini saptamış ve ileride gelişebilecek maternal diyabet riskini öngörmeye yönelik gebeliğe özgü glikoz tolerans testi kriterlerini oluşturmuşlardır (9,56).

Fakültemizde GDM taraması için kullanılan test 24-28. haftadaki gebelere rastgele bir zamanda 50 gram glikoz ile yapılan yükleme testi (GCT)'dir. Birinci saatteki kan şekeri değeri 140 mg/dL'yi aşan kadınlara 100 g'lık OGTT tanı testi uygulanır. Günümüzde, gebelikteki anormal glikoz toleransını tanımlamak için Carpenter ve Coustan kriterleri

kullanılmaktadır (10). Buna göre tanı testindeki iki veya daha fazla anormal değer GDM tanısı koydurur.

Gestasyonel diyabetin ileride gelişecek tip 2 diyabet riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmekle birlikte son iki yıl içindeki çalışmalar, tarama testi (GCT) değeri eşik değeri aşan ama GDM kriterlerine sahip olmayan, glikoz toleransı normal (NGT) gebelerde gelecekte diyabet gelişme riskinin, tarama testi değeri eşik değerin altında olan yaşıtlarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (13-15).

Adipoz dokudan salgılanan ve adipositokin denilen hormonlar son yıllarda insülin direncinin potansiyel medyatörlerini araştıran çalışmaların odağındadır (20,21). Gebelik sırasında leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin 6 (IL-6) ve yeni keşfedilmiş olan rezistin ve visfatin plasenta tarafından da salgılanmaktadırlar (22-27). Adipositokinlerin normal gebelikte maternal enerji metabolizması ve insülin duyarlılığını düzenlemenin yanısıra GDM gibi gebelik komplikasyonlarında da rol oynadığı düşünülmektedir (28-30).

Normal ve GDM'lu gebelerdeki adipositokin düzeyleri çeşitli çalışmalar ile araştırılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (31-37). Tarama testi değeri eşik değeri aşan, yani glikoz toleransı bozuk (BGT) olmakla birlikte tanısal OGTT sonucu GDM tanısı koydurmayan, bu nedenle normal glikoz toleransına (NGT) sahip olduğu farzedilen gebeler ile ilgili araştırma sayısı çok yetersizdir. Bu grubun adipositokin değerleri de araştırılmamıştır.

Biz çalışmamızda, glikoz toleransı gestasyonel diyabetteki kadar olmamakla birlikte hafif derecede bozuk olan bu grubun (BGT; n = 46) adipositokin değerlerini, GDM grubunun (n = 35) ve tarama testi sonucu eşik değeri aşmayan normal glikoz toleranslı (NGT, n = 73) grubun adipositokin değerleri ile karşılaştırdık. Aralarında yaş ve beden-kitle indeksi (BMI) açısından anlamlı fark bulunmamasına dikkat edilen üç gruptaki gebenin, insülin ve HOMA-IR ile hesaplanmış insülin direnci değerlerinin adipositokin düzeyleri ile ilişkisini de araştırdık.

Maternal adipoz dokunun dağılımı gebelik süresince değişime uğrar (242). Yağ dokusunun, enerji ve yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma, ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden adipositokinler adı verilen otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olan proteinleri salgıladığı gösterilmiştir (92).

Son zamanlarda adipositlerden türeyen hormonlar olan adipositokinlerin gebelikteki insülin direncinin düzenlenmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. TNF-α, adiponektin, leptin ve rezistinin serum konsantrasyonları ile gebelerdeki insülin direnci ilişkili bulunmuştur

(28,32,100). GDM'lu kadınların serum TNF-α ve leptin konsantrasyonları, sağlıklı gebelere göre artmış, adiponektin konsantrasyonları ise azalmış olarak bulunmuştur (28,32). Sağlıklı gebe kadınların plazma rezistin konsantrasyonları gebe olmayan kadınlardan daha yüksektir ve gebelik haftası ile artış göstermektedir (100).

Leptin, ob geninin protein ürünü olup başlıca beyaz yağ doku tarafından sentezlenmektedir (243,244). İnsülin sekresyonu, glikoz kullanımı, glikojen sentezi ve yağ asidi metabolizması üzerinde etkileri olan leptin önemli bir metabolik hormondur. Lipid depoları ile orantılı olarak dolaşıma salınan leptin hipotalamik reseptörlere etki ederek yiyecek alımını azaltır, enerji harcanmasını arttırır (244). Gebe kadınlarda gebe olmayan aynı yaştaki kadınlara göre plazma leptin düzeyi yüksek bulunmuştur (162,163). Hem maternal hem de fetal dolaşıma salgılanan leptin plasentada üretilir (22). Gestasyonel diyabette leptin düzeyleri artmış (28), değişmemiş (245) ve azalmış (32) olarak bulunmuştur. Yine de, GDM' ta plasental leptin ekspresyonunda anlamlı artış söz konusudur (29). Bizim çalışmamızda da GDM'lu grupta leptin düzeyleri NGT grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Glikoz toleransı bozuk olan BGT grubunun leptin düzeyleri de NGT grubundan yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir.

Adiponektin adipoz dokuya özgü proteinlerden en fazla miktarda bulunanıdır; anti-inflamatuvar, antiaterojen ve insülin duyarlılığını arttırıcı özelliklere sahiptir (246,247). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında adiponektin konsantrasyonlarının normalden düşük olduğu bildirilmiştir (106,113). Dolaşımdaki adiponektin düzeyleri obezite ya da BMI'den ziyade hiperinsülinemi ve insülin direnciyle korelasyon göstermektedir (103,111). Gestasyonel diyabetli kişilerde yapılan birçok çalışmada serum adiponektin seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir (32,118,119). GDM'lu kadınların serum adiponektin konsantrasyonları, normal gebe kadınlara göre azalmıştır (32). Gestasyonel diyabetteki düşük adiponektin konsantrasyonları subklinik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (248). Ategbo ve arkadaşları, annedeki yüksek TNF-α ve IL-6 ile düşük adiponektin düzeylerinin fizyolojik bir anlamı olduğunu, birincilerin, ikincinin sentezini inhibe ettiğini ileri sürmüştür (28). Bizim çalışma gruplarımız arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. GDM'lu grubun adiponektin düzeyleri NGT grubununkinden düşük olmakla birlikte, en düşük düzey BGT grubuna aittir. GDM'ta maternal dolaşımdaki adiponektin düzeyleri insülin ve açlık glikoz konsantrasyonları ile negatif korelasyon göstermektedir (110). Bizim çalışmamızda da GDM grubunda adiponektin düzeyleri insülin düzeyleri ve insülin direnci (HOMA-IR) ile ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$)

negatif korelasyon göstermekle birlikte aynı derecede bir ilişki NGT grubunda da saptanmıştır.

Adipoz dokudaki kronik inflamatuvar sürecin, gebeliğin sebep olduğu insülin direncinde katkısı bulunabilir (213,249). Adipoz doku monosit ve makrofajlarının ürettiği TNF-α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler sonunda insülin direncine sebep olmaktadır (250). Son zamanlardaki çalışmalar adipositlerden salınan TNF-α gibi faktörlerin gebelikteki insülin direncinde aktif rolleri olduğunu göstermektedir (24). TNF-α'nın plasenta ve adipoz dokuda sentez ve salgılanması olduğu bilinmektedir ve bu nedenle gebelik sırasındaki insülin direncinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (24,195). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, GDM'ta TNF-α ve IL-6'nın maternal plazma düzeylerinin artmış (28,34) bulunmasının sebebi hipergliseminin yol açtığı oksidatif stres ve inflamatuvar değişikliklerdir (251). Bu şekilde, TNF-α'nın, GDM'ta insülin sekresyonu ve insüline bağlı glikoz alımını inhibe ederek hipergliseminin sürmesine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (32). TNF-α'nın, GDM'taki insülin direncinin önemli ve bağımsız bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır (213). Bizim çalışma gruplarımızda en yüksek TNF-α ve IL-6 düzeyleri BGT grubunda bulunmuştur. BGT grubunun TNF-α ve IL-6 düzeyleri, hem NGT hem de GDM gruplarınınkinden çok ileri derecede anlamlı olarak yüksektir ($p < 0.001$). Bu bulgu, tarama testi değeri eşik değerden yüksek olup GDM grubuna girmeyen ve NGT olarak kabul edilen grubun gebelikten sonraki yıllardaki diyabet riski açısından büyük önem taşımaktadır. Ayrıca GDM grubunda değil ama BGT grubunda TNF-α ile glikoz düzeyleri arasında çok ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunması, ($p < 0.001$), TNF-α'nın insülini inhibe edici etkisinin en çok bu grupta belirgin olduğunu göstermektedir. GDM grubunun IL-6 düzeyleri NGT grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$).

Rezistin, kemirgenlerde adipoz dokuya özgü olmakla birlikte insanlarda monosit ve makrofajlarda bol, adipositlerde ise daha az miktarda eksprese edilen bir hormondur. Rezistinin in vivo koşullarda glikoz toleransını bozduğu ve insülinin yağ dokusunda glikoz alımını uyarıcı etkisini nötralize ettiği, hepatik glikoz üretimini artırdığı bilinmektedir (173). İnsan ve hayvan çalışmaları dolaşımdaki rezistin düzeylerinin yağ dokusu kitlesi ile orantılı olduğunu göstermiştir (183,186). Rezistinin tip 2 diyabetteki rolü net değildir, obezite ve insülin direncindeki rolü konusunda da çelişkili bulgular vardır (181,252). İnsanlardaki çalışmaların çoğu plazma rezistin düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında herhangi bir korelasyon gösterememiştir (181,253).

Gebe kadınlarda fetal membranlar ve plasentadan rezistin salgılandığı gösterilmiş ve miyadındaki plasentada rezistin ekspresyonunun ilk trimesterdakinden daha fazla olduğu

saptanmıştır (26). Maternal enerji metabolizmasını düzenlemede rolü olduğu düşünülen rezistinin plasentadan salınımının insülin tarafından uyarıldığı gösterilmiştir (30). Gebelikteki bu değişiklikler, gebeliğin ikinci yarısında insülin duyarlılığının azalması sonucu gelişen postprandiyal hiperglisemi ile fetus gelişmesinin hızlanmasını sağlıyor olabilir (26).

Plasenta ve maternal adipoz dokudan rezistin salgılanması açısından GDM'lu ve NGT'lı kadınlar arasında bir fark gösterilememiştir (30,33). Bazı çalışmalar ise insülin direnci durumunu destekleyecek şekilde GDM'ta rezistin düzeylerinin arttığını göstermiştir (31). Megia ve arkadaşları ise GDM'ta rezistin düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir (35). İnsan plasentası ile yapılan in vitro çalışmalar insülinin rezistin salgılanması üzerinde bifazik etkisi olduğunu göstermiştir. İnsülin düşük konsantrasyondayken rezistin salgısını arttırmakta, plasenta yüksek konsantrasyonda insüline maruz kaldığında ise rezistin salgısı bazal değerlere dönmektedir (30). Gestasyonel diyabetteki düşük rezistin düzeylerinin sorumlusu bifazik insülin etkisi olabilir (35).

Bizim çalışmamızda, GDM grubunun rezistin düzeyleri NGT grubununkinden yüksek olmakla birlikte aradaki fark anlamlı değildir. BGT grubunun rezistin düzeyleri ise NGT grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Hem BGT hem de GDM grubunda rezistin ile TNF-α düzeyleri arasında çok ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır ($p < 0.001$).

Yeni tanımlanmış bir adipositokin olan visfatin deri altı yağ dokusundan çok viseral yağ dokusunda eksprese edilmektedir (99,218). Adipogenezi arttıran ve insüline benzer etkileri olan (99) visfatinin fizyopatolojik rolü tam olarak bilinmemektedir, insanlarda viseral yağ dokusunun serum visfatin düzeylerine katkısı da tartışmalıdır (221). Dolaşımdaki visfatin düzeyleri obezite ve insülin direnci ile ilişkili bozukluklar olan tip 2 diyabet ve metabolik sendromda artmaktadır (99,230,235). Ancak başka çalışmalarda da dolaşımdaki visfatin ile insülin duyarlılığı, BMI veya viseral yağ kitlesi arasında bir ilişki gösterilememiştir (218,233).

Visfatinin plasenta, amniyotik epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve koryonik sitotrofoblastlarda eksprese edildiği gösterilmiştir (27). İnsan plasenta hücrelerinde TNF-α'nın visfatin ekspresyonunu uyardığı saptanmıştır (239). Gebe olmayan kadınlarla üçüncü trimesterdeki kadınların visfatin düzeyleri farklı olmadığından, plasentanın serum visfatin düzeylerine katkıda bulunmadığı ileri sürülmüştür (254). Ancak yeni bir çalışmada, gebe kadınların omentumunda 7 kat artmış visfatin miktarına karşılık serum visfatin düzeylerinin çok az artmış olduğu görülmüş ve visfatinin bir hormon olmayıp, parakrin/otokrin lokal etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (255).

Bazı araştırmacılar GDM'ta azalmış visfatin düzeyleri (36,256,257) bildirirken diğerlerinin çalışmalarında 3. trimesterde gittikçe artan visfatin düzeyleri bulunmuştur (37,240). TNF-α'nın insan plasenta hücrelerinde visfatin ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (239). Gestasyonel diyabette kronik inflamasyon ve artmış TNF-α düzeyleri söz konusudur (258), artmış visfatin düzeylerinin kaynağı plasenta olabilir ancak GDM'lu gebeler ile normal gebeler arasında yağ dokusu ve plasentada visfatin mRNA ekspresyonu açısından bir fark bulunmamıştır (256).

Bizim çalışmamızda serum visfatin düzeyleri GDM grubunda NGT grubuna göre çok ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($p < 0.001$), BGT grubunda NGT grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak yüksek ($p < 0.01$) bulunmuştur. GDM grubunun visfatin değerleri BGT grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark en düşük derecede anlamlıdır ($p < 0.05$). BGT grubu visfatin düzeyleri açısından NGT grubundan çok GDM grubuna benzemektedir.

Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular, tarama testinde eşik değeri aşan glikoz değerlerine sahip ama GDM olmayan gebelerin (BGT grubu) adiponektin, leptin, rezistin ve visfatin gibi adipositokinler açısından, normal glikoz toleransına sahip gebelerden (NGT) çok GDM grubundaki gebelere benzediğini göstermektedir. Normal olduğu düşünülerek takip edilmeyen hafif disglisemili bu kadınlarda gebelikten sonraki yıllarda diyabet gelişme riskinin artmış olduğu da bildirildiğinden, doğum sonrasında bu kadınlara diyabeti önleyecek rehberlik hizmeti verilmesi ve diyabet önleme stratejilerinden yararlanmalarının sağlanması doğru bir yaklaşım olabilir.

.

KAYNAKLAR:

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2006; 29:S43-S48.
2. Gabbe SG. Unresolved issues in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. Prenat Neonat Med 1998; 3:523-525.
3. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:2516-2518.
4. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1749-1756.
5. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005; 115:485-491.
6. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25:1862-1868.
7. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2010; 33(suppl 1):S62-S69.
8. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:1036-1047.
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13:278-285.
10. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:768-773.
11. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. Diabetes Care 2008; 31:2026-2031.
12. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. Isolated hyperglycemia at 1-hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes in predicting postpartum metabolic dysfunction. Diabetes Care 2008; 31:1275-1281.
13. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJ. An abnormal screening glucose challenge test in pregnancy predicts postpartum metabolic dysfunction, even when the antepartum oral glucose tolerance test is normal. Clin Endocrinol 2009; 71:208-214.
14. Carr DB, Newton KM, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Kahn SE, Heckbert SR.

Modestly elevated glucose levels during pregnancy are associated with a higher risk of future diabetes among women without gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008; 31:1037-1039.

15.Retnakaran R, Shah BR. Abnormal screening glucose challenge test in pregnancy and future risk of diabetes in young women. Diabet Med 2009; 26:474-477.

16.Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165:1667-1672.

17.Clark CM Jr, Qui C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi S, Golichowski A. Gestational diabetes:should it be added to the syndrome of insulin resistance? Diabetes Care 1997; 20:867-871.

18.Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:341-347.

19.Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1998; 179:156-165.

20.Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. Diabetologia 2003; 46:1594-1603.

21.Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 64:355-365.

22.Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. Nat Med 1997; 3:1029-1033.

23. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, Vatish M, Randeva HS. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. Diabetologia 2006; 49:1292-1302.

24. Chen HL, Yang YP, Hu XL, Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. Am J Pathol 1991; 139:327-335.

25. Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, Okada T, Saji F, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T, Tanizawa O. Production of interleukin-6 by normal human trophoblast. Placenta 1990; 11:205-213.

26. Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA, Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:1394-1397.

27. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1051-1058.

28. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z, Khan NA. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:4137-4143.

29. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. Molecular and Human Reproduction 2000; 6:763- 769.

30. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. J Endocrinol 2005; 186:457-465.

31.Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P, Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66:447-453.

32.McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22:131-138.

33.Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69:407-411.

34.Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. Chin Med J (Engl) 2008; 121:701-705.

35.Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, Sabaté M, Broch M, Fernández-Real JM, Simón I. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. Eur J Endocrinol 2008; 158:173-178.

36. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, Tsai EM. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. J Soc Gynecol

Investig 2006;13:364-367.
37. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Lewinski A, Prelevic GM, Randeva HS. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. Diabetologia 2007; 50:1033-1037.
38. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21:1414-1431.
39. Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar İ, Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.
40.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20:1183-1197.
41.World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus and its Complications: Report of a WHO Consultation Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999.
42. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009; 32:1327– 1334.
43. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus**.** Diabetes Care 2003; 26: 3160- 3167.
44. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes mellitus and Categories of Glucose Intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.
45. World Health Organization. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Geneva. Technical Report Series 1985; 727:1-113.
46. Coustan D, Carpenter M. The diagnosis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21(suppl 2):B5-B8.
47. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. Lancet 2003; 362:1777-1778.
48.Kuhl, C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. Diabetes 1991; 40 (suppl. 2): 18-24.
49.Buchanan TA, Metzger B, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:

1008-1014.

50.Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and β-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia 2003, 46:3-19.

51.Buchanan TA. Pancreatic β-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:989-993.

52.Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK, Jr. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. Diabetes 1991; 40(Suppl 2):79-82.

53.Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72:269-272.

54.Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. J Pediatr 1946; 26:455.

55.Fisher HE, Moloshok RE. Diabetic and prediabetic pregnancies with special reference to the newborn. J Pediatr 1960; 57:704.

56.O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Daudcow RW. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients: Am J Obstet Gynecol 1973; 116:895-900.

57.Landon MB, Gabbe SG. Diabetes Mellitus and Pregnancy. Obstet Gynecol Clin of North Am 1992; 19:633- 654.

58.Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes. Diabetes Care 2003; 26:2005-2009.

59. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes. Diabet Med 2002; 19:351-358

60. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational diabetes: A review of the current literature and guidelines. Obstet Gynecol Survey 2007; 62:125-136.

61.Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S. Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. Obstet Gynecol 1986; 68:362-365.

62.Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. J Fam Pract 1993; 37:277-283.

63.Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. Am J Perinatol 1985; 2:7-9.

64.Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Obstet Gynecol 2003; 101:380-392.

65.Berger H, Crane J, Farine D. Screening for gestational diabetes mellitus. JOGC 2002; 24:894-912.

66.Solomon CG, Willett WC, Carey VJ. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA 1997; 278:1078-1083.

67.Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. Diabetes Care 1996; 19:1348-1350.

68. Metzger BE, Couston DR. Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998; 21(suppl 2): B167.

69. Boyd E. Metzger MD, Buchanan TA, Coustan DR, Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007; 30:S251-S260.

70.American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC, 1994.

71.Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26(Suppl 1):S103-S105.

72.McElduff A, Goldring J, Gordon P. A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1994; 34:28-30.

73.Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. Ann Acad Med Singapore 1996; 25:504-508.

74.Schmidt MI, Duncan BD, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Forti A, Spichler ER, Pousada J, Teixeira MM, Yamashita T. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2001; 24:1151- 1155.

75.American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2004; 27 (Suppl. 1):S88 -S90.

76.Corrado F, D'Anna R, Cannata M, Cannizaro D, Caputo F, Raffone E, Di Benedetto A. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. Am J Obstet Gynecol 2007; 196:e1-e5.

77. O'Sullivan JB. Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 1991; 40:131-135.

78. Henry OA, Beischer NA. Long term implications of gestational diabetes for the mother. Baillieres Clin Obstet Gyn 1991; 5:461-483.

79. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. Recurrence of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1992; 30:755-758.

80. Malcolm J, Lawson M. Glucose tolerance of offspring of mothers with gestational

diabetes mellitus in a low-risk population. Diabet Med 2006; 23:565–570.

81.Reaven GM. Banting Lecture : Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.

82.Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism 1993; 7:785-873.

83.Groop LC, Saloranta C, Shank M. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and non insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endokrinol Metab 1991; 72:96-107.

84.Harris MI. Impaired glucose tolerance in the U.S. population. Diabetes Care 1989; 12:464-474.

85.Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991: challenges in diabetes epidemiology from west to the rest. Diabetes Care 1992; 15:232-252.

86.Rakbin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insülin. Diabetologia 1984; 27:351-357.

87. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanism, products and significance. Endocrine Rev 1988; 9:319-345.

88. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 2):B19-B26.

89.Gliemann J, Beck-Nielsen H, Pedersen O, Sonne O. Role of insulin receptors in insulin resistance. Ann Clin Res 1980; 12:264-268.

90. Assessment of insulin resistance in vivo: application to the study of type 2 diabetes. Horm Res 1992; 38:19-27.

91. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28:412–419.

92. Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. Expert Opin Biol Ther 2003; 3:705-713.

93. Sorisky A, Gagnon AM. Clinical Implications of Adipose Tissue. Canadian Journal of Diabetes 2002; 26:232-40.

94. Wisse BE, Kim F, Schwartz MW. Physiology. An integrative view of obesity. Science 2007; 318:928-929.

95. Montague CT, O'Rahilly S. Causes and consequences of visceral adiposity. Diabetes 2000; 49:883-888.

96. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 : depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin

Endocrinol Metab 1998; 83:847-850.

97. Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte : a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:E827-E847.

98. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. Trends in Endocrinology & Metabolism 2002; 13:18-23.

99. Fukuhara A, Matsuda M, Nishinzawa M. Visfatin a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science 2005; 307:426-430.

100. Kae Nien, S. Mazaki Tovi , Roberto Romero, J. Pedro Kusanovic. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy. J Perinat Med. 2007; 35:513–521.

101. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: An adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002; 13:84-89.

102. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun 1996; 221:286-289.

103. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE & Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86:1930–1935.

104. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem 1996; 271:10697–10703.

105. Yamauchi T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature 2003; 423:762–769.

106. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. Chinical Chemistry 2004; 50:1511-1525.

107. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. J Clin Invest 2003; 112:91-100.

108. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GJ. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin. Potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. J Biol Chem 2002; 277:19521-19529.

109. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte

complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:2005-2010.

110. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med 2001; 7:941-946.

111. Stefan N, Stumvoll M. Adiponectin-Its Role In Metabolism and Beyond. Horm Metab Res 2002; 34:469-474.

112. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R: Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2002; 290:1084-1089.

113. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration in normal-weight and obese women. European Journal of Endocrinology 2002; 147:173-180.

114. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:2764–2769.

115. Meier CA, Thalmann S.White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. Bull Acad Natl Med 2007; 191:897-908.

116. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC, Krakoff J. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002; 360:57–58.

117. Mather KJ, et al. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. Diabetes 2008; 57:980–986.

118. Williams MA, Qui C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89:2306–2311.

119. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2004; 83:341–347.

120. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA, Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. Diabetes Care 2003; 26:2244-2249.

121. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-de Mouzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86:2409–2413.

122.Göymen A, Altınok T, Uludağ S, Şen C, Öçer F, Uzun H, Öncül M, Güralp O. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Adiponektinin Yeri. Perinatoloji Dergisi 2008; 16:49–55

123.Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimato T. Biological and clinical aspects of IL-6. İmmunol. Today 1990; 11:443-449.

124.Kishimato T. The biology of IL-6. Blood 1989; 74:1-10.

125.Mohammed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumour necrosis factor-α, in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:4196-4200.

126.Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurones activated by fasting in rat hypothalamus. Diabetes 1999; 48:823-833.

127.Fernandez-Real JM, Vayreda M, Richart C. Circulating interleukin-6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. J Clin Endocrinol Metab 2001, 86:1154-1159.

128.Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Em J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:E745-E751.

129.Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? Atherosclerosis 2000; 148:209-214.

130.Castell JV, Gomez MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. FEBS Lett 1989; 242:237-239.

131.Pradhan AD, Manson JAE, Rifai Nl. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:327–334.

132.Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, BIondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3338-3342.

133.Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol 2004; 25: 4–7.

134.Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4231- 4237.

135.Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N. C-reactive protein and gestational diabetes: The central

role of maternal obesity. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:3507-3512.

136.Silver RM, Schwinzer B, McGregor JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small for- gestational-age fetus and preterm labor. Em J Obstet Gynecol 1993; 169:1101-1105.

137.Maachi M, Pieroni L, Bruckert E. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF-α, leptin and IL-6 levels in obese women. Int J Obesity 2004; 28:993-997.

138.Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. Nutr Rev 2002; 60:S1-S14.

139.Cancello R, Tounian A, Poitou CH, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. Diabetes Metab 2004; 30:215-227.

140. Alemzahed R, Lifshitz F. Childhood obesity In: Lifshitz F(ed). Pediatric Endocrinology. 4th ed. New York. Marcel Dekker pp.823-858, 2003.

141. Brabant G, Horn R, Mary M, Wuster U, Schnabel D, Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. Diabetologia 2000; 43:438-442.

142. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. Acta Pediatr 1999; 88:51-57.

143. Bodner J, Ebenbichler CF, Wolf HJ, Muller-Holzner E, Stanzl U, Gander R, Huter O & Patsch JR. Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. Placenta 1999; 20: 677–682.

144. Challier J, Galtier M, Bintein T, Cortez A, Lepercq J, Hauhuel de Mouzon S. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. Placenta 2003; 24:92-9

145.Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. J Anim Sci 1998; 76:1405-1420.

146.Ghizzoni L. Mastorakos G. Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. Ann NY Acad Sci 2003; 997:56-63.

147.Lonnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulation leptin and peripheral fat distribution in obese subject. Int J Obes Relat Metab Dis 1997; 21 :255-260.

148.Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, Stehouwer CD, Nijpels G, Mooy J, Kostanse P, Bouter L, Heine RJ. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. Diabetes Care 1999; 22: 1097-1104.

149.Peelman F, Couturier C, Dam J, et al. Techniques: new pharmacological perspectives for the leptin receptor. Trends Pharmacol Sci 2006, 27:218-225.

150.Myers MG Jr, Patti ME, Leshan RL. Hitting the target: leptin and perinatal nutrition in the predisposition to obesity. Endocrinology 2005; 146:4209-4210.

151.Gaja A, Chury Z, Pecen L, et al. Bone marrow and peripheral blood leptin levels in lymphoproliferative diseases relation to the bone marrow fat and infiltration. Neoplasma 2000; 47:307-312.

152.Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford LJ. Leptin activates ATP sensitive potassium channels in the rat insulin secreting cell line CRIGI. J Physiol 1997; 504: 527-535.

153.Wascher TC, Wallner S, Bahadori B. No effect of meal size or composition on hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000; 143:293-311.

154.Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:4637-4641.

155.Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nature 2002; 415:339-343.

156.Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, et al. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:670-676.

157.Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian J P, Marco CC, McKee L J, Bauer T L, Caro J F. Serum İmmunreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. S Engl J Med 1996; 334:292-295.

158.Maffei M, Stoffel M. Moon B, Dammerman M, Ravussin E, Bogardus C, Ludwig DS, Flier JS, Talley M. Absence of mutations in the human OB gene in Obese/ diabetic subjects. Diabetes 1996; 45:675-678.

159.Luheshi GN, Gardner JD, Rushforth DA, et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:7047-7052.

160.Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, Boyko EJ, Porte D Jr. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. Diabetes Care 1997; 20:1476-1481.

161.Akerman F, Lei ZM, Rao CV. Human umbilical cord and fetal membranes co-express leptin and its receptor genes. Gynecological Endocrinology 2002; 16:299–306.

162.Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. Diabetologia 2001; 44:164-172.

163.Lewandowski K, O'Callaghan CJ, Dunlop D,et al. Free leptin, bount leptin, and soluble

leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:300- 306.

164.Schubring C, Englaro P, Siebler T, et al. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skin-folds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. Hormone Res 1998; 50:276–283.

165.Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy. Biol Reprod 2000; 63:1219–1228.

166.Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy a review. Placenta 2002; 23(A16): S80–S86.

167.Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. Placenta 2002; 23:103–115.

168.Festa A, Shnawa N, Krugluger W, Hopmeier P, Schernthaner G, Haffner SM. Relative hypoleptinaemia in women with mild gestational diabetes mellitus. Diabetic Medicine 1999; 16:656–662.

169.Liu ZJ, Liu PQ, Ding Y, Wang AM, Zhang JJ, Zhao XF. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insülin and glucose in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2003; 38: 261-263.

170.Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos N, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, Creatsas G. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insülin and glucose in gestational-onset diabetes. Gynecol Obstet Invest 2001; 51:17-21.

171.Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2004; 103:519–525.

172. Haugen F, Jorgensen A, Drevon CA, Trayhurn P. Inhibition by insulin of resistin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Letters 2001; 507: 105-108.

173. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409:307-312.

174. Alonso Vale, Fabio Bessa Lima.et al. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. J Pediatr 2007; 83:192-203.

175. Milan G, Granzotto M, Scarda A et al.Resistin and adiponectin expression in visceral fat af obese rats: effect of weight loss. Obes Res 2002; 10:1095-1103.

176. Kusminski CM, Mcternan PG, Kumar S.Role of resistin in obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. Clinical Science 2005; 109:243-256.

177. Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. Biochem Biophys Res Commun 2003; 310:641–645.

178. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2003; 309:286–290.

179.Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290:E326–E333.

180. Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. J Biol Chem 2001; 276:11252–11256.

181.Utzschneider KM, et al. Resistin is not associated with insulin sensitivity or the metabolic syndrome in humans. Diabetologia 2005; 48:2330–2333.

182.Steve R.smith, Apromoter genotype and Oxidative stres potentially link rezistin to human insulin resistance. Diabetes 2003; 52:1611-1617.

183.Azuma K,Correlation between serum rezistin level and adiposity in obese individuals. Obesity Research 2003; 11:997-1001.

184.Lee J. Circulating rezistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fatsing or leptin administration: Cross-Sectional and interventional Studies in normal, Insulin resistant, and Diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:4848-4856.

185.Silha JV, Serum rezistin (FIZZ3) protein in increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:1977.

186.Degawa-Yamauchi M, Serum rezistin (FIZZ3) protein in increased in obese humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5452-5455.

187.Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. Metabolism 2004; 53:430-434.

188.Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szocs A, Winkler G, et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76:351–357.

189.Chen D, Dong M, Fang Q, He J, Wang Z, Yang X. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. Clin Sci (Lond) 2005; 108:81–84.

190.Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193:979–983.

191.Mariusz Kuzmicki, Beata Telejko, Jacek Szamatowicz, Anna Zonenberg, Agnieszka Nikolajuk, Adam Kretowski, Maria Gorska . High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. Gynecological Endocrinology, 2009; 25: 258-263.

192.Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumours. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:3666-3670.

193.Perez C, Albert I, DeFay K, Zachariades N, Gooding L, Kriegler M. A nonsecretable cell surface mutant of tumour necrosis factor (TNF) kills by cell-to-cell contact. Cell1990; 63:251-258.

194. Sethi JK, Hotamışlıgil GS. The role of TNF-alpha in adipocyte metabolism. Semin Cell Dev Biol 1999; 10:19-29.

195. Sheu WHH, Lee WJ, Chang RL, Chen YT. Plasma tumour necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. Clin Exp Hypertens 2000; 22:595-606.

196. Cseh K, Winkler G, Melczer Z, Baranyi E. The role of tumour necrosis factor (TNF)-α resistance in obesity and insulin resistance. Diabetologia 2000; 43:525.

197. Bienvenu J. Exploration of cytokines in inflammation in biological fluids. C R Sciences Soc Biol Fil 1995; 7:485-496.

198. Camussi G, Albano E, Tetta C, Bussolino F. The molecular action of tumour necrosis factor-α. Eur J Biochem 1991; 202:3-14.

199. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. J Endocrinol 2003; 177:351-355.

200. Samad F, Uysal KT, Wiesbrock SM, Pandey M, Hotamışlıgil GS, Loskutoff DJ. Tumour necrosis factor alpha is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96:6902-6907.

201.Hotamışlıgil GS, Spiegelman BM. Tumour necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. Diabetes 1994; 43:1271-1278.

202.Hotamışlıgil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1 mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity induced insulin resistance. Science 1996; 271:665–668.

203.Hotamışlıgil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumour necrosis factor-α

inhibits signaling from the insulin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:4854-4858.

204.Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunefeld B, Karasik A. Tumour necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. J Biol Chem 1993; 268:26055–26058.

205.Del Aguila LF, Claffey KP, Kirwan JP. TNF-a impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. Am J Physiol Endocrinol Metab 1999; 276: E849–E855.

206.Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:255–263.

207.Ryden M, Arvidsson E, Blomqvist L. Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. Biochem Biophys Res Commun 2004; 318:168-175.

208.Del Aguila LF, Krishnan RK, Ulbrecht JS, Farrell PA, Correll PH, Lang CH, Zierath JR, Kirwan JP. Muscle damage impairs insulin stimulation of IRS-1, PI3-kinase, and Akt-kinase in human skeletal muscle. Am J Physiol 2000; 279:E206–E212.

209.Conrad KP, Miles TM, Fairchild Benyo D. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. AJRI *1998*; 40:102–111.

210.Hotamışlıgil GS: The role of TNF alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. J Intern Med 1999; 245:621-625.

211.Kirwan JP, Krishnan RK, Weaver JA, Del Aguila LF, William J. Evans Human aging is associated with altered TNF-α production during hyperglycemia and hyperinsulinemia Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281:1137-1143.

212.Mondon CE, Starnes HF. Differential metabolic responses to tumour necrosis factor with increase in age. Metabolism 1992; 41:970–981.

213.Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. Diabetes 2002; 51:2207-2213.

214.Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM: Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4678-4684.

215.Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, Permezel JMH, Rice GE. Glucose induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. Diabet Med 2001; 18:921–927.

216. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of

the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol 1994; 14:1431–1437.

217. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J Clin Invest 2004; 113:1318-1327.

218. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005; 54:2911–2916.

219. Kendal-Wright CE, Hubbard D, Bryant-Greenwood GD. Chronic stretching of amniotic epithelial cells increases pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) expression and protects them from apoptosis. Placenta 2008; 29:255–265.

220. Ognjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1187–1195.

221. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intraabdominal obesity and diabetes? Trends Mol Med 2005; 11:344–347.

222. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M, Nakagawa Y, Kihara S, Funahashi T, Komuro R, Matsuda M, Shimomura I. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1α-dependent mechanism. Biochem Biophys Res Commun 2006; 349:875–882.

223. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. J Endocrinol 2005; 185: R1–R8.

224. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. Diabetes Obes Metab 2007; 9:490–497.

225. Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 289:E586–E590.

226. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. Diabetologia 2006; 49:1909–1914.

227. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S, Wolberger C. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD+ biosynthetic enzyme. Nat Struct Mol Biol

2006; 13:661–662.

228.Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol 2007; 178:1748–1758.

229.Xie H, Tang SY, Luo XH, Huang J, Cui RR, Yuan LQ, Zhou HD, Wu XP, Liao EY. Insulin like effects of visfatin on human osteoblast. Calcif Tissue Int 2007; 80:201-210.

230.Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 295–299.

231.Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeva HS. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:5022–5028.

232.Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. Clin Endocrinol 2007; 67:796–800.

233.Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G, Vettor R. Reduced plasma visfatin/pre B-cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:3165–3170.

234.Doğru T, Sönmez A, Taşçı I. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. Diabetes Res Clin Pract 2007; 76:24–29.

235.Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest 2008; 38:71–72.

236.Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter SV, Gogg S, Jansson PA, Laakso M, Smith U. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91:1181–1184.

237.Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt M. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43:548–549.

238.Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ 3rd, McGehee RE Jr, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. J

Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 666–672.

239.Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto S, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. J Mol Endocrinol 2001; 26:107-117.

240.Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, Schernthaner G. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Clin Sci 2006; 110:605–609.

241.Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ: Obesity and fat distribution, in relatin to health. Current insights and recommendations. World Rev Nutr Diet 1987; 50:57-91.

242.Lassek WD, Gaulin SJ. Changes in body fat distribution in relation to parity in American women: a covert form of maternal depletion. Am J Phys Anthropol 2006; 131:295-302.

243.Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 1994; 372:425-432.

244.Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. Eur J Endocrinol 2000; 143:293-311.

245. Simmons D, Breier BH. Fetal overnutrition in polynesian pregnancies and in gestational diabetes may lead to dysregulation of the adipoinsular axis in offspring. Diabetes Care 2002; 25:1539-1544.

246. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26:2442-2450.

247. Wiecek A, Adamczak M, Chudek J. Adiponectin--an adipokine with unique metabolic properties. Nephrol Dial Transplant 2007; 22:981-988.

248. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2004; 27:1721-1727.

249.Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14:447-455.

250.Pickup JC, Chusney GD, Thomas SM, Burt D. Plasma interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. Life Sci 2000; 67:291-300.

251.Sternberg EM, Chrousos GP, Wilder RL, Gold PW. The stress response and the regulation of inflammatory disease. Ann Intern Med 1992; 117:854-866.

252. Le Lay S, Boucher J, Rey A, Castan-Laurell I, Krief S, Ferré P, Valet P, Dugail I. Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet.

Biochem Biophys Res Commun 2001; 289:564-567.

253. Kielstein JT, Becker B, Graf S, Brabant G, Haller H, Fliser D. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease. Am J Kidney Dis 2003; 42:62-66.

254.Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87:413-418.

255.Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. Peptides 2008; 29:1382-1389.

256.Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. Diabetes Res Clin Pract 2009; 84:68-75.

257.Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, Tura A, Wolzt M, Kautzky-Willer A. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2007; 30:1889-1891.

258.Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajós P, Salamon F, Turi Z, Kovács M, Vargha P, Karádi I. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2002; 56:93-99.

.

7.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :	Tülin İskurt SARAÇ
Doğum Yılı ve Yeri:	27.12.1972/İSTANBUL
Adresi:	Cevat Açıkalın Cd. Orhanbey Konutları.B Blok.No:19 Güngören/İST
Telefon:	533 398 57 97
E-Posta:	tisarac@yahoo.com
Eğitim Durumu:	
İlköğretim:	Sosyal Meskenler İlköğretim Okulu
Ortaöğretim:	Vedide Baha Pars Ortaokulu
Lise:	Şehremini Lisesi
Üniversite:	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri:	
1997-1999:	İ.B.B. Acil Yardım ve Cankurtarma Müd.
2000-2002:	İ.B.B. Güngören Semt Tedavi Polikliniği.
01.2003-06.2003:	Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hasttanesi Dahiliye Asistanlığı
07.2003 -08.2004:	Bahçelievler Merkez Sağlık Ocağı, Güngören Akıncılar Sağlık Ocağı
09.2004- 09.2008:	İ.Ü.T.F Biyokimya ABD