T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU
ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU GEBELERDE SERUM FİBROBLAST GROWTH FACTOR 21 (FGF-21) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neçirvan Çağdaş Çaltek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU GEBELERDE SERUM FİBROBLAST GROWTH FACTOR 21 (FGF-21) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Neçirvan Çağdaş Çaltek

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli Mihmanlı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tez çalışmamın planlanmasında, oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen eğitim sorumlumuz sayın hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Tanıştığımız günden itibaren bilgi ve tecrübelerini her fırsatta aktaran, cerrahi olarak gelişmeme katkıda bulunan sayın hocam Prof. Dr. Özgür Akbayır'a;

Cerrahi anlamda gelişmeme katkıda bulunan ve kendilerinden önemli tecrübeler edindiğim uzmanlarım Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya, Op. Dr. Emine Paşmakoğlu, Op. Dr. Nur Çetinkaya, Op. Dr. Arman Kegam Yeramyan'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, mesleki tecrübelerini sabırla bana aktaran uzmanlarım Op. Dr. Nazire Eraslan Usta, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Hüseyin Turhan Özkan,Op. Dr. Nedim Tokgözoğlu, Op. Dr. Miraç Özalp, Op. Dr. Tansel Çakır, Op. Dr. Aydın Kılınç, Op. Dr. Elif Dilasa Pala Köse, Op. Dr. Başak Cıngıllıoğlu, Op. Dr. Erhan Aktürk, Op. Dr. Hicran Acar Şirinoğlu, Op. Dr. Orhan Şahin, Op. Dr. Betül Büyükkaya Alptekin, Op. Dr. Burak Arslan, Op. Dr. Neslihan Bademler, Op. Dr. Helin Bağcı'ya;

Kısa süreli çalışma fırsatı bulduğum ancak bu süreçte tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Enis Özkaya'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen asistanlık eğitimine devam etmekte olan arkadaşlarıma,

Benim bugünler gelmemde emeği olan, eğitim hayatım için bütün fedakarlıkları yapan ailem, annem, babam ve kardeşime;

Tanıştığım günden itibaren her zaman yanımda olan, asistanlık sürecenin zor günlerini beraber atlattığımız, beraber öğrenip, beraber çalıştığım, gelecekte de bir sürü anılarımı paylaşacağım, hayatta her zaman desteğini yanımda hissettiğim eşkıdemim, eşim, hayat arkadaşım Hale'ye;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Neçirvan Çağdaş Çaltek

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER…….....…….....iv
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ.....viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER.....2
2.1. Tanım.....2
2.2. Prevelans …….....3
2.3. Patofizyoloji .....…….....3
2.4. Risk Faktörleri ……5
2.5. Tanı ve Tarama Yöntemleri …….....7
2.5.1 Tarama Yöntemleri …….....7
2.5.1.1 İki Basamaklı Yaklaşım ……..7
2.5.2.2 Tek Basamaklı Yaklaşım 8
2.6 Gestasyonel Diyabetle İlgili Komplikasyonlar …….....9
2.6.1 Maternal Komplikasyonlar ……..……..9
2.6.2 Fetal Komplikasyonlar……..…….....10
2.7. Tedavi ……..…..10
2.7.1 Diyet ……..…….....11
2.7.2 Egzersiz 11
2.7.3 Medikal Tedavi …….....11
2.8. Doğum Zamanlaması …….....13
2.9. Postpartum Takip .....…….....13
2.10. Fibroblast Growth Factor 21 14
3. MATERYAL VE METOD 15
3.1. Labaratuvar Ölçüm Yöntemleri ……..……..15
4.İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....16
5. BULGULAR ……..…….....17
6. TARTIŞMA ……..…….....22

7. SONUÇ ……..…….…....26
8.KAYNAKÇA.....……..…….…...25
9.ÖZGEÇMİŞ.....32

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA : American Diabetes Association

AFI: Amniotic Fluid İndex

BMI : Body Mass Index

DM : Diyabetes mellitus

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

FDA : The Food and Drug Administration

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

FGF-21: Fibroblast Growth Factor 21

GCT : Glukoz challenge test

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

HBA1C : Hemoglobin A1C

HG : Hemoglobin

IUGR: Intrauterine Growth Retardation

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. GDM Patofizyolojisi.....4

Tablo 2. GDM Taramasında Erken Tarama Stratejileri.....6

Tablo 3. 50 Gr OGTT eşik değerleri.....8

Tablo 4. 100 Gr OGTT eşik değerleri.....8

Tablo 5. Gestasyonel diyabet tanısı için pozitif iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi için IADPSG ve ADA kriterleri.....9

Tablo 6. Hedef Glukoz Değerleri.....12

Tablo 7. En sık Kullanılan İnsülinler.....12

Tablo 8. GDM olan ve GDM olmayan grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması....17

Tablo 9. GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasında labaratuvar parametlerinin karşılaştırılması.....18

Tablo 10. GDM olan ve olmayan grupta FGF-21'in maternal ve fetal sonuçlara etkisinin karşılaştırılması.....20

Tablo 11. FGF-21 fetal boy, doğum ağırlığı ve OGTT ile korelasyon değerleri.....21

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. GDM ve kontrol grubunda serum FGF-21 düzeyinin dağılımının grafiksel gösterimi.....19

Şekil 2. FGF-21 değerinin GDM olgularını ayırt edebilirliğini gösteren ROC eğrisi grafiği.....19

ÖZET

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS'LU GEBELERDE SERUM FİBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-21) DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada 75 gr OGTT yapılarak GDM tanısı almış ve test sonucu normal sınırlarda olan gebelerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması, ve serum FGF-21 düzeyinin GDM tanısında kullanılmasının yerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif, kontrollü kohort çalışması olarak planlanmıştır. 01/12/2021 ve 01/04/2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, 75 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı alımış 36 gebe ve test sonucu normal sınırlarda olan 36 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların yaşı, obstetrik sonuçları, yenidoğan özellikleri ve FGF-21 de dahil olmak üzere labaratuvar sonuçları kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan 72 kişinin 36 tanesine gestasyonel diyabet tanısı konmuş olup, 36'sının ise gestasyonel diyabet hastalığı bulunmamaktadır. Çalışmamıza katılan kişilerin genel özellikeleri gestasyonel diyabet olanlar ve olmayanlar açısından değerlendirildiğinde yaş, gravida, parite, kilo, doğum kilosu, doğum boyu,doğum haftası, hemoglobin, platelet, ALT, AST açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve iki grubun benzer özellik gösterdiği gözlendi($p<0,005$). FGF-21 değerleri açısından değerlendirildiğinde ise gestasyonel diyabet tanısı alan grupla almayan grup arasınnda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p<0,001$) ve gestasyonel diyabet olan grubun FGF-21 ortanca değerinin daha yüksek olduğu görüldü. Katılımcıların FGF-21 değerleri ile diyet, ilaç, yoğun bakım yatışı durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı($p>0,005$). FGF-21 değeri ile AFI artışı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. ($p=0,003$). AFI artışı olan kişilerde FGF-21 ortanca değerinin AFI normal olan gruba göre daha yüksek olduğu gözlendi. FGF-21 değeri ile doğum kilosu, boyu, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken; FGF-21 değeri ile OGGT 75 başlangıç ve 2.saat değeriyle istatistiksel olarak anlamlı, pozitif, zayıf bir ilişki saptandı(sırasıyla $r= 0,376, 0,445$; $p<0,001$). FGF-21 değeriyle OGTT 75 1. Saat değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif, orta düzeyde bir ilişki saptandı ($r=0,544$; $p <0,001$).

Sonuç: Bu çalışmada GDM'lu gebelerde serum FGF-21 düzeyi GDM olmayanlara göre daha yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, FGF-2l, OGTT, Gebelik

ABSTRACT

EVALUATION OF SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-21) LEVELS IN PREGNANCY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Aim: In this study, it was aimed to compare the clinical features of pregnant women who were diagnosed with GDM by performing 75 g OGTT and whose test results were within normal limits, and to evaluate the use of serum FGF-21 level in the diagnosis of GDM.

Material and Methods: This study was planned as a prospective, controlled cohort study. Between 01/12/2021 and 01/04/2022 admitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic, 36 pregnant women who were diagnosed with GDM according to 75 g OGTT results and 36 pregnant women whose test results were within normal limits were included in the study. Patient's age, obstetric outcomes, neonatal characteristics, and laboratory results, including FGF21, were recorded.

Results: Of the 72 people who participated in our study, 36 were diagnosed with gestational diabetes, and 36 did not have gestational diabetes. When the general characteristics of the people participating in our study were evaluated in terms of those with and without gestational diabetes, no statistically significant difference was found in terms of age, gravida, parity, weight, birth weight, birth length, birth week, hemoglobin, platelet, ALT, AST, and it was observed that the two groups showed similar characteristics($p<0.005$). When evaluated in terms of FGF-21 values, a statistically significant difference was found between the group diagnosed with gestational diabetes and the group not diagnosed ($p<0.001$), and the median FGF-21 value of the group with gestational diabetes was found to be higher. When the FGF-21 values of the participants and their diet, medication, and intensive care hospitalization were examined, no statistically significant relationship was found ($p>0.005$). A statistically significant difference was found between the FGF-21 value and the increase in AFI ($p=0.003$). It was observed that the median value of FGF-21 was higher in people with increased AFI compared to the group with normal AFI. While there was no statistically significant correlation between FGF-21 value and birth weight, height; A statistically significant, positive and weak correlation was found between FGF-21 value and OGGT 75 baseline and 2nd hour values ($r= 0.376$, 0.445, $p<0.001$, respectively). A statistically significant, positive and moderate correlation was found between FGF-21 value and OGTT 75 1st Hour value ($r=0.544$; $p <0.001$).

Conclusion: In this study, serum FGF21 levels were found to be higher in pregnant women with GDM than in those without GDM.

Keywords: Gestational Diyabetes Mellitus, FGF-2l, OGTT, Pregnancy

1- GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), kadınlarda gebelik sürecinde başlangıç gösteren veya teşhis konulan karbonhidrat intoleransı durumudur. Gebelikten önce mevcut olmayıp, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhis edilen diyabettir(1). GDM prevalansı, toplumdaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişir. Gebeliklerin %6-7'sinin diyabetes mellitus (DM) ile komplike olduğu ve bunların da yaklaşık olarak %90'ının GDM olduğu düşünülmektedir(2).

Gebelik boyunca fetüsün yeterli bir şekilde beslenmesini sağlayan maternal dokular, metabolik değişiklikler nedeniyle insüline karşı duyarsız duruma gelir(3). Bu değişikliklerden biri, insülin aracılı glikoz atılımının %40-60 oranında azalması ve normal kan şekeri konsantrasyonunu korumak için de insülin sekresyonunda yaklaşık %200-250 arasında bir artış ihtiyacı olmasıdır. GDM, gebe bir kadının bu insülin direncini telafi etmek için yeterli insülin üretemediği durumda oluşur. Fetüsun gelişimi maternal insülin düzeyine bağlı değildir. Maternal glukoz, fetüse plasenta üzerinden konsantrasyon farkına bağlı olarak geçiş göstermektedir(4).

GDM tanılı kadınlar, sezaryen ile doğum ve preeklampsi gelişimi açısından yüksek riskli gruptadırlar. Ayrıca GDM tanısı almış kadınlar, ileriki yaşamlarında diyabet gelişme riski (genellikle tip 2 DM) artış göstermektedir(5). GDM tanısı alan kadınların %70 'inden fazlasında gebelikten sonraki 22-28 sene içerisinde diyabet gelişeceği tahmin edilmektedir (6,7).

GDM'nin fetüs üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. GDM'li kadınların bebeklerinde doğum travması, omuz distosisi, makrozomi, IUGR, fetal/neonatal hipertrofik kardiyomiyopati, yenidoğan solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlar (örn. hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi) polihidroamnios, neonatal mortalite ve morbidite artışı, preterm doğum riski, respiratuar distress sendromu riskinde artış görülmektedir(8,9,10).

Fibroblast büyüme faktörü 21(fibroblast growth factor 21, FGF-21) yüksek miktarda karaciğerde, ayrıca pankreas, iskelet kası, yağ dokusu ve plasenta gibi metabolik olarak aktif dokularda da üretilebilir(11,12). FGF-21, glikoz ve lipid homeostazı üzerinde yararlı etkileri olan önemli bir enerji metabolizması düzenleyicisidir(11). İnsanlarda obezite ve tip 2 DM gibi

durumlarda FGF-21 seviyelerinde artış görülür. Birkaç çalışma, FGF21'in tip 2 diyabet için güçlü ve bağımsız bir öngörücü olduğunu göstermiştir(13).

GDM'nin gelişiminin patofizyolojisi belirsizliğini korusa da, GDM ve Tip2 DM'nin patofizyolojisinin benzer olduğu düşünülmektedir. Her ikisi de bozulmuş pankreas beta hücre fonksiyonu nedeniyle insülin direncini ve insülin yetmezliğini içerir. Bu nedenlerden ötürü Tip2 DM ve FGF-21 arasındakine benzer bir ilişkinin GDM ve FGF-21 arsında olup olmadığı da araştırmalara açık bir konudur. Bu çalışmayı; biz de GDM ve FGF-21 arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için GDM'li ve normal gebelerin serum değerlerini karşılaştırmak amacıyla tasarladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Gestasyonel diyabetes mellitus gebelikten önce mevcut olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhisi koyulan diyabettir(14). İnsülin sekresyonunun az olması veya insülin direnci bulunması, bazen de her iki durumunda bulunması ve hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Gebe kalmadan önce diyabet olduğunu bilenler " Pregestasyonel veya aşikar diabet ", gebelik sırasında tanı konanlar " Gestasyonel Diyabet" olarak ikiye ayrılabilir. Diyabetik gebelerin % 90'ını GDM, % 10'unu aşikar diyabet oluşturur. GDM tanısı konan gebelerin hem fetal hem maternal bir çok komplikasyon riski artmıştır(15).

Gebelikte diyabet iki ana gruba ayrılır.

Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM)

Tip 1 DM

Tip 2 DM

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM)

İlk olarak gebelikte tanı alan glukoz intoleransı GDM olarak tanımlanır.

2.2. Prevelans

Gebelikten önceki dönemde, kadınların büyük bir kısmı diabetes mellitus açısından taranmadığı icin, pregestasyonel diyabeti , GDM'den ayırmak zorlaşmaktadır. Bununla birlikte, gebeliklerin %7'sinin, diyabetin herhangi bir tipiyle komplike olduğu , bu gebelerinde yaklaşık %90'ının GDM olduğu belirtilmiştir. GDM prevelansı belirli populasyon, ırk ve etnik gruplardaki tip 2 DM prevelansıyla doğru orantılı olarak değişebilmektedir(16). GDM prevalansı ırk, etnik köken, yaş, vucut yapısı gibi durumlardan etkilenmektedir. Türkiye'de GDM prevalansı % 1.2 - % 4.5 arasındadır. Prevalans, muhtemelen ortalama anne yaşının artması, artmış vucüt kitle endeksi, polikistik over sendromu, diyabetik aile öyküsü, hipertansiyon ve özellikle son yıllarda artış gösteren obezite nedeniyle artış göstermektedir(17).

2.3 Patofizyoloji

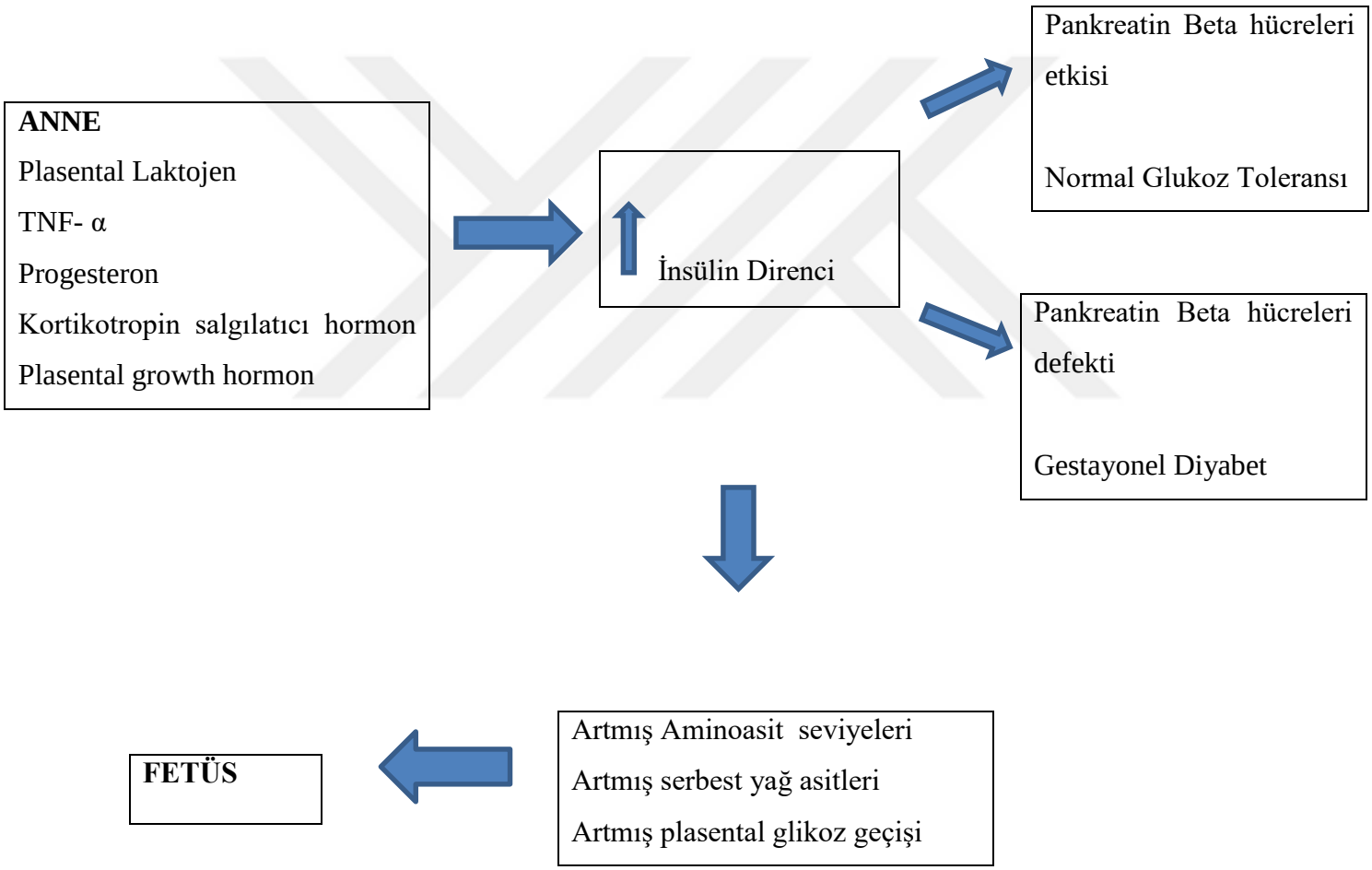
Gebelerde karbonhidrat metabolizmasında belirgin değişiklikler oluşur. Bu değişiklikler, gebeliğin ilk yarısında yağ depolarında artış yaparken, ikinci yarısında fetüsün büyümesine katkı sağlar. Metabolizmada oluşan bu farklılıklar anne ve fetüs arasında glukoz alışverişini sağlar. Gebelerde hiperinsülinemi, açlık durumunda hipoglisemi, postprandial hiperglisemi gibi durumlar oluşur. Gebeliğin 20. haftasından sonra ise insülin direnci başlar. Normalde bu ihtiyaca cevap sağlanır ve gebelik normal bir şekilde devam edip sonlanır. Cevabın yeterli sağlanamadığı durumlarda GDM oluşur(18).

Gebelikte görülen insülin sensitivitesindeki değişiklikler, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda glukoz toleransını daha da bozarken, daha önceden normal glukoz düzeyi olan, fakat insülin rezervi kısıtlı kadınlarda artan insülin ihtiyacının karşılanamaması neticesinde GDM' ye neden olur. GDM, gebeliğin ortaya çıkardığı diyabetojenik durumun, pankreas tarafından yeterince tolere edilememesinden kaynaklanır. İnsülin salınımı yetersiz olup insülin direnci yüksektir(19).

Normal gebelikler, plasental laktojen, TNF- α, progesteron, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental growth hormon gibi diyabetojenik hormonların etkisindedir. Bu hormonların etkisiyle hiperinsülinemi, insülin direnci, postprandial hiperglisemi oluşur. Bu durumun amacı gebeyi 2. ve 3. trimesterde fetüsun artan aminoasid ve glukoz ihtiyacı için hazirlamaktır. Özellikle üçüncü trimesterda fetüsün ihtiyacı olan besin, bir ve ikinci trimesterda depolanan besin ile karşılanır.(19,20)

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda, plasenta ve annenin beyaz yağ dokusundaki inflamasyon artışı birbiriyle bağlantılıdır. Plasenta ve yağ dokusundan çeşitli sitokinler salgılanır ve salgılanan bu sitokinlerin sebep olduğu inflamasyon, gestasonel diyabet ile ilişkilendirilmiştir(20).

Tablo 1: GDM Patofizyolojisi



GDM ve Tip 2 DM ikiside artan insülin direnci ve insülin salgılanmasının az olması ile ilgili benzer patolojilere sahiptir. GDM ve Tip2 DM'nin ortak genetik altyapıları ve benzer risk faktörleri olduğu gösterilmiştir(21).

2.4 Risk faktörleri

Her klinisyenin GDM için risk faktörlerini bilmesi önemlidir. Bu risk fktörlerinin bilinmesi tarama, tanı ve tedavi de klinisyene yol gösterici olmaktadır. Gebeleri yüksek risk altındaki ve düşük risk altındaki bireyler olarak ayırabiliriz.

Daha önce bozulmuş glukoz toleransı olan, HbA1C≥5,7 , önceki gebeliklerde GDM öyküsü, ailede diyabet öyküsü, vücut kitle endeksinin ≥30 kg/ m^2 olması, gebelikte aşırı kilo alınması, 35 yaştan büyük anne yaşı, pkos bulunması, 4000 grdan büyük bebek doğurmak yüksek risk faktörleri arasında sayılmaktadır. 25 yaştan küçük gebelik, boy kilo endeksinin normal olması, ailede diyabet öyküsü olmaması, önceki gebelikte GDM ilişkili olumsuz perinatal sonuçlar olmaması düşük risk olarak görülmekterdir(22).

ADA(American Diabetes Association) tarafından 2017 yılında erken tarama stratejleri tablosu oluşturulmuştur ve tabloda risk faktörü saptanan gebelerin erken taranması planlanmıştır.

Tablo 2: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Taramasında Erken Tarama Stratejileri

Obezitesi olan veya fazla kilosu olan (BMI >25, Asyalı Amerikalılar icin BMI>23) ve Aşağıda bulunan risk faktorlerinden bir veya daha fazlasına sahip bütün gebe kadınlara tarama testi planlanmalıdır.
Fiziksel olarak inaktif olmak
1.derece yakınlarda diyabetes mellitus öyküsü olması
Yüksek riskli ırk ve etnisite (Afro-american,Latin Amerika yerlisi, asya kokenli ve Pasifik Adalarında yaşayan Amerikalılar)
Daha önceki gebelikte bulunan GDM öyküsü
Hipertansiyon (140/90 mmhg ya da Hipertansiyon tedavisi alan)
4000 gr üzerinde doğum öyküsü bulunması
Kardiyovaskuler hastalık öyküsü,
İnsulin direnci gösteren diğer klinik durumlar (Akantozis nigrikans, pregestasyonel BMI ›40 kg/m_2 vb.)
HDL <35 mg/dl (0,90 mmol/L), Trigliserid > 250 mg/dl (2,83 mmol/L)
HbA1C ≥ %5.7 , bozulmuş glukoz toleransı, önceki testinde bozulmuş açlık glukozu varlığı,
Polikistik over sendromu tanılı olması
Adapted with permission from the American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S11–S24. Copyright 2017 American Diabetes Association.

GDM açısından risk altındaki gebelerin risk faktörleri azaltılmalıdır. Bunun da en önemli yolu yaşam tarzında müdahale edilmesidir. Hastanın egzersiz yapması, diyet uygulaması, sigarayı bırakması gibi değişiklikler risk faktörü olan bireyler için GDM gelişme riskini anlamlı ölçüde azaltmaktadır(23).

2.5 Tanı ve Tarama Yöntemleri

Bütün gebeler GDM açısından, kan glukoz seviyeleri bakılarak labaratuvar testleri ile taranmalıdır. Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), tüm gebelerin 24. ila 28. gebelik haftaları arasında test edilmesini önermektedir (24). Diyabetus mellitus açısından risk faktörleri olan hastaların ise; tanısı konulmamış Tip 2 DM'yi ekarte etmek için, taramanın erken gebelikte yapılması gerekmektedir.(25) Kadın doğum hekimlerinin çoğu 50gr OGTT ile başlayan iki basamaklı yöntemi kullanmaktadır. American Diabetes Association (ADA) tarafından HBA1C'de kullanılabileceği söylenmiş ancak OGTT ile karşılatırıldığında duyarlılığı düşük olduğu için tek başına kullanılmasını önermemektedir (26). Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan tarama testinin negatif gelmesi durumunda dahi daha sonrasında ortaya çıkabilecek GDM oranı yüksek olduğu için ADA tarafından 24.-28. haftalar arasında tarama testinin tekrar yapılması önerilmektedir(27).

2.5.1 Tarama Yönlemleri

GDM'nin veya tip 2 DM'nin erken tanısı icin en iyi tarama testinin hangisi olduğu konusunda fikir birliği yoktur. En sık kullanılan iki yöntem bulunmaktadır. Bunlardan birinci yaklaşım gebeye önce 50 gr OGTT uygulanması eğer anormal sonuç çıkarsa 100 gr OGTT yapılarak tanıya gidilmesi olan iki basamaklı yaklaşımdır. Diğer yöntem ise tek basamaktan oluşan 75 gr OGTT yapılmasıdır. 2010 yılında, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) tek basamaklı olan 75 gr testini kabul etmiş ve tek bir eşik değer aşılması durumunda GDM tanısı konulmasını önermiştir. ADA tarafından tek basamaklı test kabul edilse de ACOG 75 gr OGTT'yi desteklemeyi kabul etmemiş ve iki basamaklı yaklaşımın uygulanması gerektiğini belirtmiştir(28).

2.5.1.1 İki Basamaklı Yaklaşım

Gebeye günün saatine ve açılığına bakılmaksızın 50 gr oral glukoz yüklemesi yapılır ve 1 saat sonra kan glukoz değeri ölçülür. Eğer değer ≥135 veya ≥140 (iki değerin birbirine üstünlüğü kanıtlanamadığından ACOG her iki değerinde kullanılabileceğini belirtmektedir) ise hastaya 100 gr oral glukoz yüklemesi yapılır. Hastaya 8 saatlik açlığın sonunda 100 gr OGTT uygulanır. Eğer eşik değerlerin iki tanesini aşılmışsa GDM tanısı konulur.

Tablo 3: 50 Gr OGTT Eşik Değerleri

50 gr OGGT	**Plazma Glukoz Düzeyi (100 GR OGTT için eşik değeri)**
1. SAAT	Glukoz ≥135 veya ≥140

Tablo 4: 100 Gr OGTT Eşik Değerleri

	Plasma yada Serum Glukoz Düzeyleri (Carpenter ve Coustan)		**Plazma Glukoz Düzeyi (NDDG)**	
	mg/dL	**mmol/dL**	**mg/dL**	**mmol/dL**
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,0

Adapted with permission from the American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S11–S24. Copyright 2017 American Diabetes Association.

2.5.1.2. Tek Basamaklı Yaklaşım

Gebeye en az 8 saat süren açlık sonrası 75 gr oral glukoz yüklemesi yapılır. Birinci ve ikinci saat sonuçlarına göre en az bir tanesinde bile eşik değer aşılmışsa tanı konulur.

Tablo 5: Gestasyonel diyabet tanısı için pozitif iki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi için IADPSG ve ADA kriterleri

	75 gram oral glukoz tolerans testi eşik değerleri
Açlık	92 mg/dL (5,1 mmol/L)
1. Saat	180 mg/dL (10 mmol/L)
2. Saat	153 mg/dL (8,5 mmol/mol)

Her iki yaklaşımında birbirine üstünlüğü konusunda dünyada kabul görmüş net bir fark yoktur. 2015 Cochrane derlemesi, optimal olduğu gösterilen spesifik bir tarama testinin olmadığını desteklemektedir Bu yüzden hangi testin kullanılacağı klinisyenin kararına bırakılmıştır.

24000 gebe ile yapılan randomize bir çalışmada bazı farklılıklar bildirilmiştir. Bunlardan en önemlisi tek basamaklı test yapıldığı zaman GDM tanısının yaklaşık iki kat daha fazla konulduğu yönündeydi. Birincil ve ikincil sonuçların ise her iki grup içinde aynı olduğunu ortaya koymuştur(29).

2.6 Gestasyonel Diyabet ile ilgili komplikasyonlar

GDM; hem anne hem de fetüs üzerinde çeşitli komplikasyonlar oluşturabilen bir hastalıktır. Maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi artırabilen bir durumdur. Bu yüzden tanısı ve tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

2.6.1 Maternal komplikasyonlar

GDM'li gebeler, GDM'si olmayan gebelere göre komplikasyon açısından risk altındadır. GDM'li gebelerde genel populasyona oranla preeklampsi görülme sıklığı daha yüksektir(30). Hastalar preeklampsi konusunda uyarılmalı, oluşabilecek semptomlar hakkında bilgilendirilmeli ve tansiyon takibi yaptırması tavsiye edilmelidir. GDM öyküsü olan gebenin gebelik sonrasında tip 2 diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, hatta tip 1 diyabet riskinin artığı görülmüştür(31). Yapılan bir meta analizde GDM sonrası tip 2 DM oluşması riski normal bir gebeye göre 10 kat daha yüksek bulunmuştur(32). Yapılan başka bir çalışmada GDM'li bireylerin doğum sonrası tip 1 DM görülme riskinin artığı

bulunmuştur(33). Gebelikte saptanan hafif glukoz bozukluğunun bile doğum sorası ilerleyen yıllarda kardiyovasküler açıdan riski artırdığı saptanmıştır(34).

GDM'li hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biri polihidroamniostur. Etiyoloji tam kanıtlanmamakla beraber fetal hiperglisemi sonucu oluşan fetal poliürü olduğu tahmin edilmektedir. Polihidroamnios fetal mortalite ve morbiditeyi ciddi derecede artırmıştır. GDM tanısı konulmuş gebeler, gebeliği süresinde ve sonrasında oluşacak komplikasyonlar hakkında detaylıca bilgilendirilmelidir. Doğum sonrası oluşabilecek durumlar için ilgli branşlara yönlendirilmelidirler(35).

2.6.2 Fetal Komplikasyonlar

GDM, fetüsü ciddi anlamda etkileyebilen bir durumdur. Fetüste; makrozomi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi, solunum zorluğu sendromu, hipomagnezemi, konjenital anomaliler, neonatal hipoglisemi yapabilmektedir(36,37).

Makrozomi, GDM'li gebelerde en sık görülen olumsuz neonatal sonuçtur(36). Makrozomi genelde gebelik haftasına göre fetüsün 90 percantilin üstünde olması veya doğum kilosunun 4500 gr üstünde olması olarak tanımlanır. Annenin hiperglisemik durumu transplasental yol ile fetüse aktarılır. Bu da fetüste hiperinsülinizme yol açar. Bunun sonucu olarak da ortaya asimetrik bir makrozomi ortaya çıkar. Bu bebeklerde omuz distosisi riski yüksektir. Bu da bu bebekler için sezaryen ile doğum ihtimalini artırmıştır. Eğer normal doğum olursa, bu durumda da brakiyel pleksus yaralanması riskinde ciddi artış olduğu görülmüştür(37).

Neonatal hiperinsülinemi doğum sonrası bebekte hızlı bir sürede neonatal hipoglisemiye neden olur. Bu da bebeğin yenidoğan döneminde dikkatli takip edilmesini gerektirir. GDM'li gebelerde açıklanmayan fetal ölüm riskinin normal gebelerden daha yüksek olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(38).

2.7 Tedavi

GDM tedavisinde amaç, annenin kan glukoz seviyesini normal düzeylerde tutup kontrol altına almak ve böylece oluşacak komplikasyonlardan anne ve fetüsü korumaktır. ABD merkezli yapılan bir sistematik derlemede kanıtlanmış faydası olduğu görülmüştür. Makrozomi, omuz distosisi, preeklampsi oranlarının azaldığı doğum şekli olarak sezaryen oranının düştüğü gözlemlenmiştir. Bu ve çok sayıda benzeri çalışma GDM tedavisinin fetal ve maternal komplikasyon riskini azaltığını göstermiştir. Bu da bize tedavinin önemini göstermektedir(39).

Tedavi olarak en önemli basamağı kişiye uygun diyet ve egzersiz oluşturmaktadır. Hasta diyet ve egzersize rağmen kan glukoz seviyeleri normal düzeylere getirilemiyorsa anne ve bebek sağlığı düşünülerek medikal tedaviye geçilmelidir(40).

2.7.1 Diyet

Diyet tedavinin en önemli basamağını oluşturur. Diyetin asıl amacı gebeye beslenme danışmanlığı yapmak ve beslenme alışkanlıklarını düzenlemek olmalıdır. ADA gebenin kilo ve boyuna göre bireysel bir diyet uygulanması gerektiğini belirtmiştir. Diyetin amacı normoglisemiyi sağlamak ketoasidozdan kaçınmak, yeterli kilo alımını sağlamak ve uygun fetal gelişim ve büyümeye katkı sağlamak olmalıdır. Gebenin kalori ihtiyacının günlük 30-35 kcal/kg şeklinde belirlenmiştir. ACOG tarafından da toplam kalorinin %40 karbonhidrat, %40 yağ ve %20 potein olarak ayarlanması gerektiği önerilmiştir. ADA vücut kitle endeksi 30 kg/ m^2 üstünde olan obez gebeler için kalori kısıtlamasını, bununda günlük 25 kcal/kg/gün olarak yararlı olabileceğini söylemektedir. Ancak başka çalışmalarda da obez gebelerde tek başına diyetin yeterli olmayacağı insülin ihtiyacını gerekliliği vurgulanmıştır(41).

2.7.2 Egzersiz

GDM tedavisinde gebelere egzersiz önerilmektedir. Gebelerde egzersizle ilgili yeterli çalışma bulunmamasına rağmen ACOG yapılan çalışmaların sonucuna bağlı olarak tüm gebelere egzersiz önermekedir. Çalışmaların bir kısmında da yapılan egzersizlerin kan glukoz seviyelerini düşürdüğü gözlemlenmiştir. ACOG tarafından GDM tanısı almış gebeler için haftada en az 5 gün 30ar dakika aerobik egzersiz yapılması önerilmektedir. Yemek sonrası yapılan 10-15 dakikalık yürüyüş gibi basit içerikli egzersizlerin glukoz kontrolünde işe yaradığı düşünülmekte ve önerilmektedir(40).

2.7.3 Medikal Tedavi

GDM tedavisi gebelik sonuçlarına olumlu etkiler yapabilir. Hastaların çoğu diyet ile hedef glukoz değerlerine ulaşırken, %30 kadarı için medikal tedavi ihtiyacı oluşur(42). Hastalara kan şekeri takibini kendilerinin nasıl yapacağı hakkında detaylı bilgi verilmelidir. GDM'li gebe sabah uyandığında kahvaltıdan önce açlık kan şekeri ve yediği her öğünden 1 saat sonra tokluk kan şekeri ölçümü yapmalıdır. Bu ölçümlerde ortaya çıkan beslenme ve diyet ile kontrol altına alınmayan glukoz yüksekliklerinde medikal tedaviye geçmek gereklidir. Diyet ile kontrol alınamayan GDM'li gebelerde ADA insüline geçilmesini önermektedir(43). ADA ve ACOG tarafından kan glukoz seviyeleri için üst sınırlar belirlenmiştir.

Tablo 6: Hedef Glukoz Değerleri

Açlık kan glukozu	<95 mg/dL
Yemek sonrası 1. saat kan glukozu	<140 mg/dL
Yemek sontası 2. saat kan glukozu	<120 mg/dL

Bu eşik değerlerin bir haftalık kan şekeri takibinin %30'unda aşılması durumunda, ACOG ve ADA tarafından diyete ek olarak insülin tedavisi eklenmesi önerilmektedir.(1,41) İnsülin başlanan hastaların başlangıç dozu günlük 0,7-1,0 ünite/kg şeklinde olmalıdır. Kiloya göre ayarlanan bu dozda kısa, orta ve uzun etkili insülinlerle kombinasyon yapılıp bölünerek uygulanmalıdır. Başlangıç dozundaki insülin dışındaki dozlar hastanın kan şekeri takiplerinde ortaya çıkan ihtiyaca göre kişiselleştirilmelidir(44). ABD'de yapılan bir meta-analizde diyet ile regüle olmayan GDM hastalarında insülin kullanımının makrozomi, omuz distosi, preeklampsi riskini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür(45).

Tablo 7: En Sık Kullanılan İnsülinler

ADI	ETKİ BAŞLANGICI	ETKİ TEPE NOKTASI(saat)	ETKİ SÜRESİ(saat)
İnsülin Lispro	1-15 dk	1-2	4-5
İnsülin Aspart	1-15 dk	1-2	4-5
Regüler İnsülin	30-60 dk	2-4	6-8
NPH İnsülin	1-3 saat	5-7	13-18
İnsülin Glargine	1-2 saat	Tepe noktası yok	24
İnsülin Detemir	1-3 saat	8-110 saat	18-26

ADA tarafından ilk basamak tedavide insülin önerilsede her geçen yıl oral antidiyabetiklerin kullanım oranı artmaktadır. Metformin ve glyburide kullanılan oral antidiyabetiklerdir. İnsülinin plasentadan fetüse geçişi olmaz ancak metformin fetüse geçer. Metformin fetüs üzerindeki uzun dönem sonuçları hakkında net bir bilgi yoktur. Bu sebepten ötürü ADA birinci tercih olarak insülin kullanımını önermektedir(46). 7381 kadınla yapılan

bir Cochrane meta-analizinde insülin ve oral antidiyabetikler karşılaştırılmış ve benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Oral antidiyabetiklerin maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye kısa dönemde olumsuz etkisi gösterilmemiştir ancak uzun dönem sonuçları hakkında yeterli veri hala yoktur. ACOG, FDA tarafından onaylanmaması, plasentaya geçmesi, uzun dönem neonatal sonuçların bilinmemesi, insülin ile karşılaştıran çalışmaların zayıf olması sebebiyle GDM tedavisinde medikal tedavide insülin önermektedir. İnsülin tedavisini kabul etmeyen veya uyum sağlayamayan hastalara metformin önerilebilir ancak bu durumda da hastaya riskler anlatılmalıdır(41).

2.8 Doğum Zamanlaması

GDM'li gebelerin yönetiminde en önemli konulardan biri doğum zamanına karar vermektir. İnsülin kullanımı olmayan GDM'li gebelerde erken doğum veya diğer girişimler nadiren gerekli olur. İnsülin kullanan GDM'li hastalar için yapılan kohort çalışmalarında 38-39. haftalarda indüksiyon ile bekleme tedavisi karşılaştırıldığında makrozomi ve sezaryen açısından anlamlı fark bulunmamıştır. 40 hafta üzeri bebeklerde indüksiyona oranla omuz distosisi oranı yüksek bulunmuştur(47). Son yapılan araştırmalarda da 40 hafta öncesi indüksiyon ile bekleme tedavisi karşılaştırıldığında sezaryen oranlarında azalma saptanmış. 38-39 gebelik haftasında doğum yapmaları sezaryen oranlarını artırmazken, perinatal mortaliteyi azaltığı görülmüştür ama bu çalışmalar büyük randomize çalışmalarla doğrulanmamıştır(48). Makrozomi GDM'li gebelerde daha sık görülmektedir ve omuz distosisi GDM'yi olmayan gebelere göre daha sıktır(49). Bu sebeplerden ötürü ACOG, GDM'li gebelerin tahmini fetal ağırlığının 4500 gr üstünde olması durumunda sezaryen yapılması konusunda önerisi bulunmaktadır. Ancak bu konuda tam bir görüş birliği sağlanmamıştır. Doğum şekline klinisyenin yaptığı muayenelere göre karar vermesi uygundur(41).

2.9 Postpartum Takip

GDM doğum sonrası genellikle ortadan kalkmakla birlikte hastaların 1/3 kadarında postpartum bozulmuş glukoz intoleransı gelişmektedir. Bunların da %15-70 inde Tip2 DM gelişmektedir(50). Tip2 DM gelişme riski GDM'li kadınlarda GDM teşhisi konmayalara oranla 7 kat daha fazla görülmektedir. Bu sebeple tüm GDM'li kadınlar postpartum 4-12 haftalar arasında taranmalıdır(51).

2.10 Fibroblast Growth Factor 21

Fibroblast büyüme faktörü ailesinin yaklaşık 22 üyesi bulunmaktadır. Görevleri genellikle anjiyogenez, transformasyon, mitoz ile ilgilidir. FGF 19, FGF 21, FGF 23 ise endokrin faktörler olarak kanıtlanmıştır(52). FGF-21 endokrin hormon olarak etki göstermektedir. Fibroblast büyüme faktörü 21 karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu, pankreas ve plasenta tarafından üretilir. Glikoz ve lipid metabolizması üzerinde etkileri bulunan enerji metabolizması düzenleyicisidir(53). FGF-21 glukoz düzenleme özelliğini; GLUT-1 aracılığı ile adipositler tarafından glukoz alımında artış ve kan glukoz seviyesini düşürerek göstermektedir. Bu durum insülinden bağımsız olmaktadır(54). Glukoz geri alımında FGF-21 ile insülin arasında etkileşim yoktur. Hayvan deneylerinde de FGF-21'in glukagon salınımını inhibe ettiği ve kan şekerini düşürdüğü gözlenmiştir. İnsanlarda Tip 2 DM ve obezite gibi insülin dirençli durumlarda FGF-21 seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bazı çalışmalarda da FGF-21 değerinin Tip2 DM için bağımsız bir tanı değeri olduğu gösterilmiştir. GDM ve Tip 2 DM'nin benzer mekanizmalarla oluştuğu düşünülürse FGF 21 seviyeleri ile GDM arasında bir ilişki olup olmadığı araştırmaya açık bir konudur(55).

3-MATERYAL VE METOD

Bu çalışma prospektif, kontrollü kohort çalışması olarak planlandı. 01/12/2021 ve 01/04/2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, 75 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı alımış 36 gebe ve 75 gr OGTT sonucu normal olan sağlıklı 36 gebe demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi etik kurul onayı ile yapıldı.

Çalışma grubunu 28-40 haftalar arasında olan, GDM tanısı almış, ek hastalığı bulunmayan gebeler oluşturdu. Kontrol gurubunu ise GDM tanısı almamış ve ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gebeler oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerden aydınlatılmış onam formu alındı. Hastalar 18-40 yaş aralığındaydı ve tekil gebeliğe sahipti. Genetik hastalığı olanlar, endokrin bozukluklar, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, diyabet öyküsü olan, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansif bozukluğu olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Toplam 72 gebe tüm kriterleri karşılayıp çalışmaya dahil edildi. 36 kişi çalışma ve 36 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Hastalara 24-28. haftalar arasında 75 gr OGTT yapıldı. Test sonuçlarına göre hastalar çalışma ve kontrol grubunu oluşturdu. Demografik verilerde yaş, gravida, parite, fetal USG sonuçları, doğum haftası, yenidoğanın kilosu, yoğun bakım ihtiyacı not edildi. Laboratuvar parametleri ve serum FGF-21 düzeyleri not edildi.

3.1 Labaratuvar Ölçüm Yöntemleri

Katılımcılardan alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine konularak 2000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri eppendorf tüpüne yerleştirilerek analizler yapılana kadar -40°C dondurulmuştur. Analizler yapılacağı zaman numuneler oda ısısına getirilmiştir. Toplanan serum örnekleri, Human Laminin Elisa kitleriyle Microplate Reader RT 2100 C ve Microplate Washer RT 2600 C cihazları ile Özel Seyrantepe Avrupa Diyaliz Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Serum FGF-21 değerleri pg/ml cinsinden ölçüldü ve referans aralığı 1,6-100 olarak belirlendi.

4-İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalısmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler hesaplandı.

Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda nonparametrik verilerde Mann Whitney U testi, parametrik verilerde bağımsız gruplarda t testi kullanıldı.

Korelasyon analizinde Spearman korelasyon analizi kullanılmış olup, korelasyon gücü açısından r=0.00-0.24 zayıf; 0.25-0-49 orta; 0.50-0.74 güçlü; 0.75-1.00 çok güçlü olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

5-BULGULAR

Çalışmamıza 72 gebe katıldı. Bu gebelerin 36 tanesine yapılan OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı konuldu. 36 gebenin ise yapılan OGTT sonuçları normal olup kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmamıza katılan hastaların genel özellikeleri gestasyonel diyabeti olanlar ve olmayanlar açısından değerlendirildiğinde yaş, gravida, parite, kilo, doğum kilosu, doğum boyu, doğum haftası, hemoglobin, platelet, ALT, AST açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve iki grubun benzer özellik gösterdiği gözlendi($p<0,005$). FGF-21 değerleri açısından değerlendirildiğinde ise gestasyonel diyabet tanısı alan grupla almayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı($p<0,001$). Gestasyonel diyabeti olan grubun FGF-21 ortanca değerinin daha yüksek olduğu görüldü. Tablo 1'de çalışmaya katılanların, GDM olan ve olmayan grubun genel özellikleri verilmiştir.

Tablo 8: GDM olan ve GDM olmayan grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	GDM	GDM yok		Toplam
	ortanca (min-maks) ort±std.sap	ortanca (min-maks) ort±std.sap	P	ortanca(min-maks) ort±std.sap
FGF-21	26,7 (11,5-110,8)	17,2 (11-28)	<0,001*	20,6 (11-110,8)
Yaş	34,5±5,86	31,3±4,57	0,198	32,11±5,28
Gravida	3 (1-8)	2 (1-5)	0,138*	3 (1-8)
Parite	2 (0-7)	1 (0-4)	0,430*	1 (0-7)
Kilo	78,5±8,7	76±7,1	0,162	77,4±7,97
Boy	160,8±5,85	160,1±5,32	0,600	160,4±5,56
Doğum kilosu	3415±538	3220±570	0,139	3318±559
Doğum boyu	49,2±2,17	48,5±2,74	0,257	48,9±2,48
Doğum haftası	38,1±1,41	38,1±1,69	1	38,1±1,53

*Mann Whitney U test sonucu

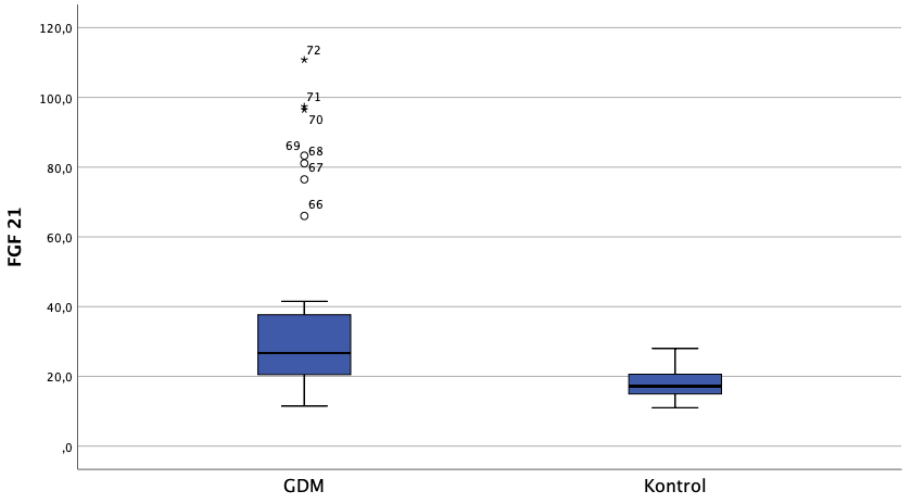
Çalışmamıza katılan kişiler; gestasyonel diyabeti olanlar ve olmayanlar açısından değerlendirildiğinde ve labaratuvar parametleri karşılaştırıldığında hemoglobin, platelet, ALT, AST açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ve iki grubun benzer özellik gösterdiği gözlendi($p<0,005$).

Tablo 9: GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasında labaratuvar parametlerinin karşılaştırılması

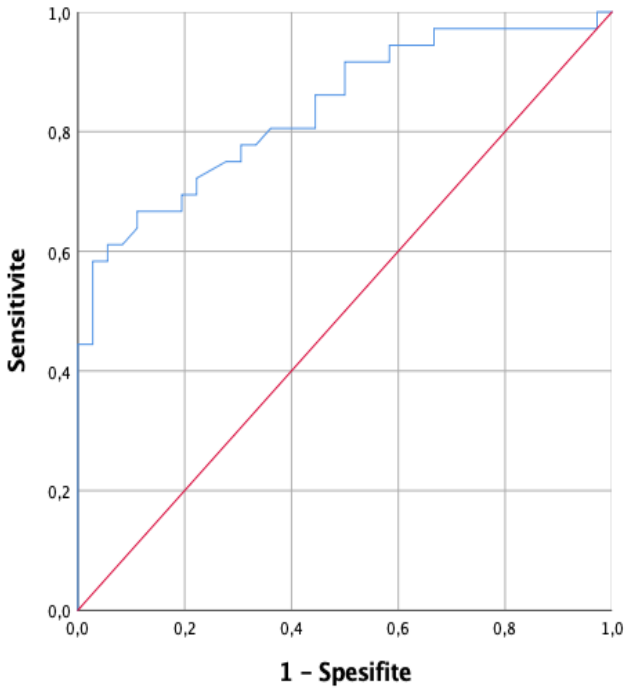
	GDM	GDM yok		Toplam
	ortanca (min-maks) ort±std.sap	ortanca (min-maks) ort±std.sap	p	ortanca(min-maks) ort±std.sap
Hem	11,6±0,97	11,9±1,37	0,194	11,7±1,19
PLT	210±2±63,37	219,7±77,54	0,579	214,8±70,23
ALT	12 (6-25)	9 (5-53)	0,065*	11 (5-53)
AST	16 (8-30)	17 (9-78)	0,316*	16,5 (8-78)
Üre	14±3,94	13,8±4,66	0,839	13,9 ±4,27
Ürik Asit	3,4 (1,4-6,8)	3,7 (2,4-5,8)	0,328*	3,5 (1,4-6,8)
Kreatinin	0,47 (0,34-0,79)	0,51 (0,37-0,77)	0,059*	0,48 (0,34-0,79)

*Mann Whitney U test sonucu

GDM grubunda ortalama FGF-21 düzeyi 26,7 pg/ml (11,5-110,8), kontrol grubunda ise 17,2 pg/ml (11-28) idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GDM olguları arasında FGF-21 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı (p<0,001).



Şekil 1. GDM ve kontrol grubunda serum FGF-21 düzeyinin dağılımının grafiksel gösterimi



Şekil 2. FGF-21 değerinin GDM olgularını ayırt edebilirliğini gösteren ROC eğrisi grafiği

FGF-21 değerinin GDM tanısında kullanımı için yapılan ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan 0,838 (%95 GA: 0,746-0,930) olarak bulundu. FGF-21 cut off değeri 22,75 olarak seçildiğinde GDM tanısı için spesifite değeri %94,44, sensitivite değeri %61,11, pozitif prediktif değeri %91,7, negatif prediktif değeri %70,8 olarak bulundu.

	FGF-21 <22,75	FGF-21≥22,75	Toplam
GDM (-)	34 (70,8)	2 (8,3)	36
GDM (+)	14 (29,2)	22 (91,7)	36

Katılımcıların FGF-21 değerleri ile diyet, ilaç, yenidoğan yoğun bakım yatışı durumları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,005). FGF-21 değeri ile AFI artışı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,003). AFI artışı olan kişilerde FGF-21 ortanca değerinin AFI normal olan gruba göre daha yüksek olduğu gözlendi. Bu veriler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: GDM olan ve olmayan grupta FGF-21'in maternal ve fetal sonuçlara etkisinin karşılaştırılması

		FGF-21	
		ortanca (min-maks)	P
İlaç kullanımı*	Var	25,5 (15,9-110,8)	0,570
	Yok	28,2 (11,5-96,5)	
Diyet*	Var	28,2 (11,5-96,5)	0,570
	Yok	25,5 (15,9-110,8)	
AFİ	Normal	18,8 (11-76,5)	0,003
	Artmış	25,5 (12,6-110,8)	
Yeni doğan yoğun bakım yatış	Var	19,5 (11-110,8)	0,720
	Yok	20,8 (11,5-96,5)	

*Sadece GDM olan grupta

FGF-21 değeri ile doğum kilosu, doğum boyu, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmazken; FGF-21 değeri ile OGTT 75 başlangıç ve 2.saat değeriyle istatistiksel olarak anlamlı, pozitif, zayıf bir ilişki saptandı (sırasıyla r= 0,376, 0,445; p<0,001). FGF-21 değeriyle OGTT 75 gr 1. Saat değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif, orta düzeyde bir ilişki saptandı(r=0,544; p <0,001). Tablo 11'de FGF-21 değeri ile korelasyon değerleri verilmiştir.

Tablo 11: FGF-21 fetal boy, doğum ağırlığı ve OGTT ile korelasyon değerleri

	D. Kilosu	D. Boyu	OGTT 75 (başlangıç)	OGTT 75 (1. saat)	OGTT 75 (2,saat)
FGF21 (r)	0,207	0,166	0,376*	0,544*	0,445*

*p<0,001

6-TARTIŞMA

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelikten önce mevcut olmayan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde teşhisi koyulan diyabettir(14). İnsülin sekresyonunun az olması veya insülin direnci bulunması, bazen de her iki durumun olması ve hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Gebeliğin en sık görülen sistemik hastalığıdır. GDM tanısı konan gebelerin hem fetal hem maternal bir çok komplikasyon riski artmıştır. Fetüste görülen önemli komplikasyonların %1,1-%14,3'ünün GDM'nin neden olduğu bilinmektedir(57).

GDM ciddi anlamda maternal komplikasyonlara da neden olmaktadır. Bu yüzden tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Tanı için en iyi tarama yönteminin hangisi olduğu konusunda fikir birliği yoktur. En sık kullanılan yöntem oral glukoz tolerans testidir. Bu test için 50 gr ve 75 gr OGTT yaklaşımı olup fikir birliğine varılamamıştır. ADA tek basamaklı 75 gr testini kabul ederken, ACOG tek basamaklı yaklaşımı önermektedir(28). Yapılan test sonuçlarına göre tanı alan gebenin tedavisine hızlıca başlanmalıdır. Bu tedavi şekli diyet, egzersiz ve medikal tedaviden oluşmaktadır. Hastanın durumuna göre klinisyen tarafından tedaviye karar verilmelidir. Tedaviye başlanması yapılan çalışmalarda maternal ve fetal sonuçlarda iyileşme sağladığını göstermektedir.

Biz bu çalışmamızda 01/12/2021 ve 01/04/2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, 75 gr OGTT sonucuna göre GDM tanısı alımış 36 gebe ve 75 gr OGTT sonucu normal olan sağlıklı 36 gebeyi demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerini prospektif olarak değerlendirdik. Çalışmamıza katılan kişilerin genel özellikeleri gestasyonel diyabeti olanlar ve olmayanlar açısından değerlendirildiğinde yaş gravida, parite, kilo, doğum kilosu, doğum boyu, doğum haftası, hemoglobin, platelet, ALT, AST açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olup, iki grubun benzer özellik gösterdiği gözlendi.

Çalışmamızın ana bulguları şunlardır.1) FGF-21 serum değeri GDM tanısı almış gebelerde tanı almamış normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek bulundu. 2) FGF-21 serum değeri yüksekliğinin yapılan 75 gr OGTT sonucuna etkisi arasında anlamlı derecede ilişki bulundu. 3) FGF-21 serum değeri ile gebelerde AFI artışı arasında anlamlı ilişki bulundu. 4) FGF-21 serum değeri ile fetal sonuçlar(doğum kilosu, doğum boyu, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı) arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

2013 yılında Tan “et al.” tarafından Kafkasya’da yapılan bir çalışmada GDM ve FGF-21 arasındaki ilişki araştırıldı. 12 GDM tanısı almış ve 12 kontrol grubu toplam 24 hasta ile yapılan çalışmada örnekler 39-40 hafta arasında elektif sezaryen öncesi alındı. GDM grubunda FGF-21 anlamlı derecede yüksek bulundu. FGF-21 düzeyini yüksek bulması bizim çalışmamızla benzer özellik gösterdi(58).

2013 yılında Çinde Wang “et al.” tarafından 60 kontrol grubu 30 GDM’li hasta ile yapılan çalışmada örnekler 24-28. gebelik haftası arasında OGTT sonrası alındı. FGF-21 düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda 28-40 haftalar arasında örnekler alındı. Bu çalışma ile benzer şekilde FGF-21 serum düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (59).

2015 yılında Li “et al.” tarafından Çin’de 51 GDM tanısı almış 50 kontrol grubu toplam 101 hasta ile yapılan bir çalışmada 28. hafta ve postpartum 7. günde GDM olan ve olmayan grup arasındaki FGF-21 serum değerleri karşılaştırıldı. GDM olan grubun FGF-21 serum değeri anlamı derecede yüksek bulundu. Doğum sonrası yapılan ölçümlerde ise her iki grup içinde serum değerleri açısından düşüş yaşandığı görüldü. Bu durum her iki hasta grubu içinde FGF-21 düzeyinin gebelikte oluşan insülin direnci, karbonhidrat intoleransı gibi durumlar ile artabileceğini ve doğum sonrası tekrar normale gelebileceğini gösterme konusunda araştırmalar yapılabileceğini göstermektedir. Gebelik döneminde FGF-21 düzeyini yüksek bulması bizim çalışmamızla benzer özellik göstermektedir(60).

2015 yılında Megia “et al.” İspanya’da, 79 GDM tanısı almış ve 78 kontrol grubu toplam 157 hasta ile yapılan bir çalışmada, gebelikte ve doğum sonrası kordon kanında FGF-21 serum değerlerini karşılaştırıldı. GDM olan grubun serum FGF-21 değeri anlamlı derecede yüksek bulundu. Kord kanı karşılatırılmasında ise her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Yine aynı çalışmada FGF-21 düzeyi ile doğum kilosu karşılaştırıldı. Yenidoğanın doğum kilosu ile FGF-21 arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bizim yaptığımız çalışmada da FGF-21 serum değerleri karşılaştırıldığında vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulundu. Yenidoğanın doğum kilosu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark bulunmadı(61).

2018 yılında Wang “et al.” tarafından Çin’de ve 2014 yılında Nitert “et al.” ve arkadaşları tarafından Avustralya’da yapılan çalışmalarda FGF-21 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmaların vaka sayıları 45 ve 38 hasta ile sınırlı kalmıştır.

Hem bizim hem de diğer çalışmaların vaka sayısının daha fazla olması çalışmaları güçlü kılmaktadır(62,63).

2013 yılında Xu "et al." tarafından Çin'de, 120 GDM hastası ve 60 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada FGF-21 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı. 180 hasta ile yapılan bu çalışmanın sonuçları bizim ve diğer anlamlı fark bulan çalışmalardan farklı bir sonuç ortaya kondu(64).

Yaptığımız çalışmada AFİ(Amniotic Fluid İndex) ve OGTT sonuçları ile FGF-21 arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup yapılan çalışmalarda bunlar arasındaki ilişkiden bahsedilmemiştir. Çalışmamız bu durumun yeni yapılacak çalışmalarda araştırılması gerektiğini ortaya koydu.

GDM ve fetal sonuçlar ile ilgili yapılan çalışmalarda vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında fetal sonuçlarda, bebek doğum ağırlığında anlamlı fark saptanmaktadır. GDM gurubundaki hastalarda makrozomi görülme ihtimali daha fazladır. Bizim çalışmamızda doğum kilosu karşılaştırıldığında GDM'li grup ortalama 3415±538 gr, kontrol grubu 3220±570 gr bulundu. GDM'li grubun ortalama doğum ağırlığı daha fazla olsa da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bunun sebebi olarak çalışmaya aldığımız GDM tanısı almış hastaların, tanı konduktan sonra kadın hastalıkları ve doğum hekimi ve endokrinolog tarafından takip altına alınıp, diyet,egzersiz ve medikal tedavi seçenekleriyle tedavi edilmesi olarak düşünüldü.

GDM'li grupta tedavi şekli(diyet-medikal tedavi) ile FGF-21 serum değerleri karşılaştırıldı. FGF-21 serum düzeyi yüksekliği ile planlanan tedavi arasında kolerasyon bulunmadı.

Çalışmamız prospektif bir çalışma olduğundan hastalarda baktığımız bütün parametreler eksiksiz olarak toplandı. Bu özellik çalışmamızı güçlü kılan özelliklerden biri oldu. Gruplar arasında yaş, bki, gravida, parite, labaratuvar parametleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Genetik hastalığı olanlar, endokrin bozuklukları olanlar, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, diyabet öyküsü olan, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansif bozukluğu olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Bu da vaka ve kontrol gruplarımızın arasında GDM dışında bir fark olmadığını, her iki grubunda birbirine benzer özelliklerden oluştuğunu göstermektedir. Vaka ve kontrol grubunun birbirine benzer özelliklerden oluşması çalışmamızı güçlü kılan özellik oldu.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktadır. Vaka ve kontrol grubundan kan örnekleri alınırken tek bir sefer alınmıştır. Tekrarlayan alımlar yapılması durumunda sonucun etkilenip etkilenmeyeceği hakkında görüş bildirilememektedir. Örneklerin hepsi hastaya OGTT yapıldıktan sonra alınmıştır. Bu da OGTT yapılmadan, tanı konmadan önceki haftalarla, serum FGF-21 değerlerinin karşılaştırılması yapılamamıştır. Bunun dışında çalışmamızın tek merkezli olması diğer bir kısıtlanan yönü olmuştur.

7-SONUÇ

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada serum FGF-21 değerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. OGTT yaptırılamayan merkezlerde veya glukoz yüklemesi yaparak test vermek istemeyen hastalar için ilerleyen yıllarda GDM tanısında kullanılabilir. Hastalar için testi yaptırması daha kolay ve ulaşılabilir olabilir. FGF-21, GDM tanı ve tedavisinde kullanılabilir ancak bu parametrenin kulanılıp kullanılmayacağını anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

8-KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021; 44:S15.

2. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, Geiss LS, Gregg E. Trends in prevalence of diabetes among delivery hos- pitalizations, United States, 1993-2009. Matern Child Health J 2015;19:635-42. (Level II-3)

3. Kampmann U, Madsen LR, Skajaa GO, Iversen DS, Moeller N, Ovesen P. Gestational diabetes: a clinical update. *World J Diabetes*. 2015; 6: 1065- 1072.

4. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(Suppl 2): S112- S119.

5. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1655–60. (Level II-3)

6. England LJ, Dietz PM, Njoroge T, Callaghan WM, Bruce C, Buus RM, et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2009;200:365.e1–8. (Level III)

7. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 1982;248:949–52. (Level II-3)

8.Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, et al. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007; 47:307.

9.HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991.

10.Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes Care 1980; 3:458.

11.Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1627- 1635.

12.Canto C, Auwerx J. Cell biology. FGF21 takes a fat bite. *Science*. 2012; 336: 675- 676.

13.CHENG, Xingbo, et al. Serum FGF-21 levels in type 2 diabetic patients. *Endocrine research*, 2011, 36.4: 142-148.

14.American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021; 44:S15.

15. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. American family physician. 2009;80(1):57-62.

16. Correa A, Bardenheier B, Elixhauser A, Geiss LS, Gregg E. Trends in prevalence of diabetes among delivery hos- pitalizations, United States, 1993-2009. Matern Child Health J 2015;19:635-42. (Level II-3)

17. Aktun HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. Journal of the Turkish German Gynecological Association. 2015;16(1):25-9.

18. Negrato CA, Jovanovic L, Tambascia MA, Geloneze B, Dias A, Calderon Ide M, et al. Association between insulin resistance, glucose intolerance, and hypertension in pregnancy. Metabolic syndrome and related disorders. 2009;7(1):53- 9.

19. Ömer Kandemir. Gestasyonel Diabetes Mellitus. İçinde: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 3. bs Güneş Tıp Kitabevleri; 2014.

20. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.

21. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MHJIjoms. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. 2018;19(11):3342.

22. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn PL Jr. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:798.

23. Guo XY, Shu J, Fu XH, et al. Improving the effectiveness of lifestyle interventions for gestational diabetes prevention: a meta-analysis and meta-regression. BJOG 2019; 126:311.

24. Caughey, A.B. Turrentine, M. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet. Gynecol. 2018;131:406–408.

25. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus:U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2014;160:414–20. (Level III)

26. Classification and diagnosis of diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:S11–24. (Level III)

27. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. Acta Obstet Gynecol Scand 2016;95:93–7. (Level II-3)

28. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommenda- tions on the diagnosis and classification of hyperglyce- mia in pregnancy. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. Diabetes Care 2010;33:676–82. (Level III)

29. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. N Engl J Med 2021; 384:895.

30. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. JAMA 2022; 327:1356.

31. Pace R, Brazeau AS, Meltzer S, et al. Conjoint Associations of Gestational Diabetes and Hypertension With Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease in Parents: A Retrospective Cohort Study. Am J Epidemiol 2017; 186:1115.
32. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. BMJ 2020; 369:m1361.
33. Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:2342.
34. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. CMAJ 2009; 181:371.
35. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, et al. Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 100:46.
36. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. JAMA 2022; 327:1356.
37. Dooley SL, Metzger BE, Cho NH. Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. Diabetes 1991; 40 Suppl 2:25.
38. Goedegebure EAR, Koning SH, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus diagnosed according to the WHO-2013 and WHO-1999 diagnostic criteria: a multicentre retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):152.

39. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treat- ing gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med 2013;159:123–9. (Meta-analysis)

40. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD004225. (Meta-analysis)

41. American College of Obstetricians and Gynecologists: Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 180, July 2017.

42. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Electronic address: pubs@smfm.org. SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2018; 218:B2.
43. Management of diabetes in pregnancy. American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40:S114–9. (Level III)

44. Herrera KM, Rosenn BM, Foroutan J, Bimson BE, Al Ibraheemi Z, Moshier EL, et al. Randomized controlled trial of insulin detemir versus NPH for the treatment of pregnant women with diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015;213:426.e1–7. (Level I)

45. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. Ann Intern Med 2013; 159:123.
46. Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. Drug Metab Dispos 2010;38:833–40. (Level II-3)

47. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. Am J Perinatol 1996;13:293–6.

48. Niu B, Lee VR, Cheng YW, Frias AE, Nicholson JM, Caughey AB. What is the optimal gestational age for women with gestational diabetes type A1 to deliver? Am J Obstet Gynecol 2014;211:418.e1–6. (Level III)

49. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. Obstet Gynecol 1985;66:762–8. (Level II-3)

50. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA 2005;294:2751–7. (Level III)
51. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773–9. (Meta-analysis)

52. Fukumoto S. Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members. Endocr J. 2008; 55:23-31.

53. Kharitonenkov A, Shiyanova TL, Koester A, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1627- 1635.

54. Kharitonenkov A, Wroblewski VJ, Koester A, et al. The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21. *Endocrinology*. 2007; 148: 774- 781.

55. Xiao Y, Xu A, Law LS, et al. Distinct changes in serum fibroblast growth factor 21 levels in different subtypes of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E54- E58.

56. Chen C, Cheung BM, Tso AW, et al. High plasma level of fibroblast growth factor 21 is an Independent predictor of type 2 diabetes: a 5.4-year population-based prospective study in Chinese subjects. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2113- 2115.

57. American Diabetes Association (ADA), (2004). Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care, 27, (1), S88-S90.

58. Tan BK, Sivakumar K, Bari MF, Vatish M, Randeva HS. Lower cerebrospinal fluid/plasma fibroblast growth factor 21 (FGF21) ratios and placental FGF21 production in gestational diabetes. PLoS ONE. 2013;8:e65254

59. Wang D, Zhu W, Li J, An C, Wang Z. Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history. PLoS ONE. 2013;8:e81190.

60. Li SM, Wang WF, Zhou LH, et al. Fibroblast growth factor 21 expressions in white blood cells and sera of patients with gestational diabetes mellitus during gestation and post-partum. Endocrine. 2015;48:519-527

61. Megia A, Gil-Lluis P, Naf S, et al. Cord blood FGF21 in gestational diabetes and its relationship with postnatal growth. Acta Diabetol. 2015;52:693-700.

62. Dekker Nitert M, Barrett HL, Kubala MH, et al. Increased placental expression of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E591-E598.

63. Wang D, Xu S, Ding W, et al. Decreased placental and muscular expression of the fibroblast growth factor 19 in gestational diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2018;

64. Xu L, Ping F, Yin J, et al. Elevated plasma SPARC levels are associated with insulin resistance, dyslipidemia, and inflammation in gestational diabetes mellitus. PLoS ONE. 2013;8:e81615.