T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM) TANILI GEBELERDE MATERNAL PİGMENT EPİTHELİUM-DERİVED FACTOR (PEDF) DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özge DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS (GDM) TANILI GEBELERDE MATERNAL PİGMENT EPİTHELİUM-DERİVED FACTOR (PEDF) DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özge DOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hakan ERENEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimiz sürecinde her zaman yanımızda olan, bilgi ve deneyimleriyle bize yol gösteren, bize sadece hocalık değil abilik de yapan, her derdimizi dinleyip anlayan ve yardım eden eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Bilgisiyle ve tecrübesiyle bize her daim yol gösteren, hiç sıkılmadan bıkmadan her zaman yanımızda olan ve bizi dinleyen, her zaman adaletli olan, asistanlığımız süresince aynı zamanda bize ablalık yapan sevgili hocam Doç. Dr. Berna Aslan ÇETİN'e,

Asistanlarına birebir eğitim veren, bilimselliğe önem veren, bize bu yönde yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Burak YÜCEL'e,

Tezimi hazırlamamda yardımcı olan, bana destek veren ve asistanlık eğitimim süresince yanımda olan sevgili tez hocam Doç. Dr. Hakan ERENEL'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında engin bilgi ve birikimlerini bizimle her zaman paylaşan Prof. Dr. İsmet ALKIŞ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIÇOĞLU DANE, Doç. Dr. Barış KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan GÜNEŞ ELÇİ'ye,

Bilgi ve deneyimleriyle bizlere ellerinden geldiğince destek olan sevgili uzman abla ve abilerime,

Asistanlık zamanlarımı benim için güzel kılan asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, beni her daim destekleyen, bana hep inanan ve güvenen, sevgisini her zaman hissettiğim, hayat arkadaşım, canım eşim Ömer Faruk DOĞAN'a,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, en önemli mutluluk sebebim, yaşama sevincim, iyi ki doğmuş, iyi ki doğurmuşum dediğim canım kızım, boncukum Alina DOĞAN'a,

Beni seven, koruyup kollayan, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük emekleri olan canım annem Servet USLUDURAN ve canım babam Hamza USLUDURAN'a,

Her başım sıkıştığında yardımıma koşan, desteğini ve sevgisini eksik etmeyen, bana aynı zamanda arkadaş olan canım ablam Tuğçe ÇEKİLİ'ye ve varlıklarıyla bana teyzeliği tattıran canım yeğenlerim Defne ÇEKİLİ ve Deniz ÇEKİLİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ vi
ŞEKİLLER LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Tarihçe 2
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Fetal Komplikasyonlar 6
2.1.5. Maternal Komplikasyonlar 12
2.1.6. Obstetrik Komplikasyonlar 15
2.1.7. Risk Faktörleri 16
2.1.8. Patofizyoloji 17
2.1.9. Tarama ve Tanı 26
2.1.10. Tedavi 33
2.2. PİGMENT EPİTHELİUM-DERIVED FAKTÖR 39
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
4. BULGULAR 42
5. TARTIŞMA 47
6. SONUÇ 49
7. KAYNAKÇA 50

KISALTMALAR

ACOG: American College Of Obstetrics And Gynecology

ADA: American Diabetes Association

AMP: Adenozin monofosfat

AMPK: Adenozin monofosfat ile aktifleştirilen protein kinaz

ATGL: Adipose triglyceride lipase

BMI: Vücut kitle indeksi

DIPSI: Pregnancy Study Group Of India

DGGT: Azalmış gestasyonel glukoz toleransı

DM: Diabetes mellitus

GCT: Glukoz tarama testi

GDM: Gestayonel diyabetes mellitus

GHT: Gestasyonel hipertansiyon

GLUT4: Glukoz taşıyıcı tip 4

HAPO: Hiperglisemi ve olumsuz gebelik sonuçları (The Hyperglycemia And Adverse Pregnancy Outcome)

HbA1c: Glikolize hemoglobin

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi

HT: Hipertansiyon

IADPSG: The International Association Of The Diabetes And Pregnancy Study Groups

IDF: Ulusal Diyabet Federasyonu

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

IKK: IκB kinase

IL: İnterlökin

IRS: İnsülin reseptörü substratı

KHT: Kronik hipertansiyon

LGA: Large For Gestational Age

NDDG: National Diabetes Data Group

NICE: The National Institute For Health And Care Excellence

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PCOS: Polikistik over sendromu

PE: Preeklampsi

PI3K: Fosfatidilinositol 3-Kinaz

PIP: Fosfatidilinositol fosfat

PKC: Protein Kinaz C

POMC: Pro-Opiomelanokortin

PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

RDS: Respiratuar distres sendromu

TNF: Tümör nekroz faktörü

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. GDM'de görülebilen konjenital anomaliler 12

Tablo 2. GDM komplikasyonları 16

Tablo 3. GDM risk faktörleri 17

Tablo 4. GDMde DIPSI kriterleri (75 gr OGTT ile) 28

Tablo 5. Kılavuzlara göre glukoz değerleri ile GDM tanı kriterleri 29

Tablo 6. TÜRKDİAB 2019'a göre GDM tanısal yaklaşım tablosu 32

Tablo 7. TÜRKDİAB 2019'a göre OGTT 33

Tablo 8. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı 42

Tablo 9. Hastaların Klinik Bulgularının Dağılımı 43

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 43

Tablo 11. Gebe Gruplarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı 44

Tablo 12. Gebe Gruplarına Göre Klinik Bulguların Dağılımı 44

Tablo 13. Gebe Gruplarına Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 45

Tablo 14. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı 45

Tablo 15. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Klinik Bulguların Dağılımı 46

Tablo 16. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı 46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. GDM'nin 2005-2018 yılları arasındaki küresel prevalansı 4

Şekil 2. Farklı tanı kılavuzlarına göre ülkelere özgü GDM prevalans değerlendirmesi 5

Şekil 3. İnsülin sinyalizasyonunun basitleştirilmiş diyagramı 19

Şekil 4. Normal gebelik ve GDM'de beta hücreleri, kan glukoz ve insülin duyarlılığı..... 20

Şekil 5. GDM patofizyolojisinde rol oynayan organlar 26

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı almış olan ve sağlıklı gebelerin maternal serumlarındaki Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka kontrol çalışması olarak Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde takip edilen, 18-45 yaş arası, tek basamaklı oral glukoz tolerans testi (OGTT) tanı kriterlerine göre 24-28. gebelik haftalarında GDM tanısı alan 86 gebe hasta ve kontrol grubu olarak sağlıklı 86 gebe hasta çalışmaya alındı. Olgulara ait demografik verileri kaydedildi. Hba1c değerleri kaydedildi. Kan numuneleri -80 derecede biyokimya kliniğinde saklandı. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında biyokimya laboratuvarında PEDF seviyeleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hasta verileri (SPSS) for Macos 29.0 paket programı ile analiz edildi. Sonuçlar, p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Diyabetik gebelerin yaş, kilo ve vücut kitle indeksi (BMI) ölçümlerinin sağlıklı gebelere göre yüksek olduğu görüldü. Sağlıklı gebelerin gebelik haftalarının GDM tanılı gebelerden uzun olduğu tespit edildi. GDM olan gebelerin HbA1c seviyelerinin sağlıklı gebelerden yüksek olduğu görüldü. GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerin serum PEDF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda GDM tanılı gebeler ile sağlıklı gebelerin PEDF düzeyleri arasında istatiksel olarak bir fark görülmedi. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların da azlığı nedeniyle daha kapsamlı ve multidisipliner prospektif klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, Pigment epithelium-derived factor, oral glukoz tolerans testi, vücut kitle indeksi

ABSTRACT

Aim: We aimed to compare the levels of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) in the maternal serum of pregnant women diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM) and healthy pregnant women.

Material and Methods: 86 patients diagnosed with GDM between 24 and 28 weeks of gestation based on single-step oral glucose tolerance test (OGTT) diagnostic criteria, and a control group of 86 healthy pregnant patients, all aged between 18 and 45 years, who were followed up in the Department of Obstetrics and Gynecology at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, were included in this prospective case-control study. Demographic data of the cases were recorded. HbA1c values were recorded. Blood samples were stored at -80 degrees in the biochemistry clinic. Once an adequate number of samples were obtained, PEDF levels were measured using the ELISA method in the biochemistry laboratory. Patient data were analyzed using SPSS for MacOS version 29.0. Results were considered statistically significant when the p-value was less than 0.05.

Results: It was observed that diabetic pregnant women had higher age, weight, and body mass index (BMI) measurements compared to healthy pregnant women. It was found that the gestational age of healthy pregnant women was longer than that of pregnant women diagnosed with GDM. The HbA1c levels of pregnant women with GDM were higher than those of healthy pregnant women. No statistically significant difference was found between the serum PEDF values of pregnant women with GDM and healthy pregnant women.

Conclusions: It was observed that diabetic pregnant women had higher age, weight, and body mass index (BMI) measurements compared to healthy pregnant women. It was found that the gestational age of healthy pregnant women was longer than that of pregnant women diagnosed with GDM. The HbA1c levels of pregnant women with GDM were higher than those of healthy pregnant women. No statistically significant difference was found between the serum PEDF values of pregnant women with GDM and healthy pregnant women.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Pigment epithelium-derived factor, oral glucose tolerance test, body mass index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk defa gebelik sürecinde saptanan ya da ilk defa bu süreçte ortaya çıkan glukoz intoleransıdır.

GDM prevalansı dünya genelinde önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Özellikle tarama standartları ve tanı kriterleri konusunda uluslararası bir uzlaşı ve birliktelik olmayışı prevalansı etkilemektedir. GDM tanı kriterleri zamansal olarak da değişiklik göstermektedir.

GDM fetal ve maternal komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu yüzden tanısı ve tedavisi komplikasyonları önlemede önem taşımaktadır.

GDM için birçok risk faktörü bulunmaktadır. En önemli risk faktörü ise önceki gebelikte GDM öyküsüdür.

Patofizyolojisinde ise beta hücre disfonksiyonu gebelik gibi stres dönemlerinde ortaya çıkabilir. GDM insülin sinyalizasyonunu etkileyerek de insülin direncine sebep olabilmektedir. Nörohormonal disfonksiyon da insülin direnci patogenezinde rol oynamaktadır. GDM'de nörohormonal metabolik kontrolü düzenleyicileri olan adipokinlerden leptinin arttığı ve adiponektinin azaldığı görülür. GDM'li gebelerde bağırsak mikrobiyotasının etkilenmiş olup bunun GDM'de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stres GDM'deki hiperglisemik ortamla ilişkili olabilir ve reaktif oksijenlerde metabolik olarak dengeyi bozarak GDM'de rol oynamaktadır. Plasentanın glukoz alımına olan duyarlılığı makrozomiye sebep olmaktadır.

GDM'nin tanı ve müdahalesi için tarama yöntemi ve optimal kesme noktaları konusunda uluslararası bir fikir birliği yoktur. ACOG hala 2 aşamalı bir prosedürü tercih etmektedir: 50g glukoz ile açlık gerektirmeyen glukoz tarama testi (GCT) eğer değer> 7.8 mmol/l ise tanının doğrulanması için 3 saatlik OGTT yapılmaktadır.

Pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF), kromozom 17p13.1 üzerinde yer alan serin proteaz inhibitörü (serpin) süpergen ailesine ait 50-kDa'lık bir glikoproteindir (1). PEDF'nin tip 2 diyabette, polikistik over sendromunda ve metabolik sendromda yükseldiği bulunmuştur ancak PEDF'nin diyabetteki rolü iyi

anlaşılmamıştır ve daha fazla araştırılması gerekmektedir (2-5). Yağ dokusundaki PEDF ekspresyonu, farelerde obezite ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterir. PEDF'nin insülin direncini nasıl tetiklediğinin mekanizmaları iyi anlaşılamamıştır.

Bu araştırmamızda, GDM'li hastalar ile normal kan glukoz düzeyine sahip gebeler arasında PEDF düzeylerine bakarak aralarında bir fark olup olmadığını göstermek istedik. Literatürde bu konuda az çalışma bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk defa gebelik sürecinde saptanan ya da ilk defa bu süreçte ortaya çıkan karbonhidrat tolerans bozukluğu durumunun adıdır. Gebelik sürecinde diyabeti olan kadınlarda eğer tanı gebelikten önce alındıysa "Aşikar ya da Pregestasyonel diyabetes mellitus"; eğer tanı gebelik sürecinde alındıysa "Gestasyonel diyabetes mellitus" isimleriyle 2 grup şeklinde değerlendirilir. Gebelikte görülen diyabetin yaklaşık %90 kadarını GDM, %10 kadarını ise Pregestasyonel diyabetes mellitus oluşturur. GDM tanılı kadınların yaklaşık yarısında da 20 yıl içerisinde aşikar diyabetes mellitus gelişimi görülmektedir (6). Bir başka çalışmada ise GDM tanılı kadınların yaklaşık %70'inde gebeliklerinden sonraki 22-28 yıl içerisinde aşikar diyabetes mellitus gelişimi beklendiği bildirilmiştir (7, 8).

2.1.2. Tarihçe

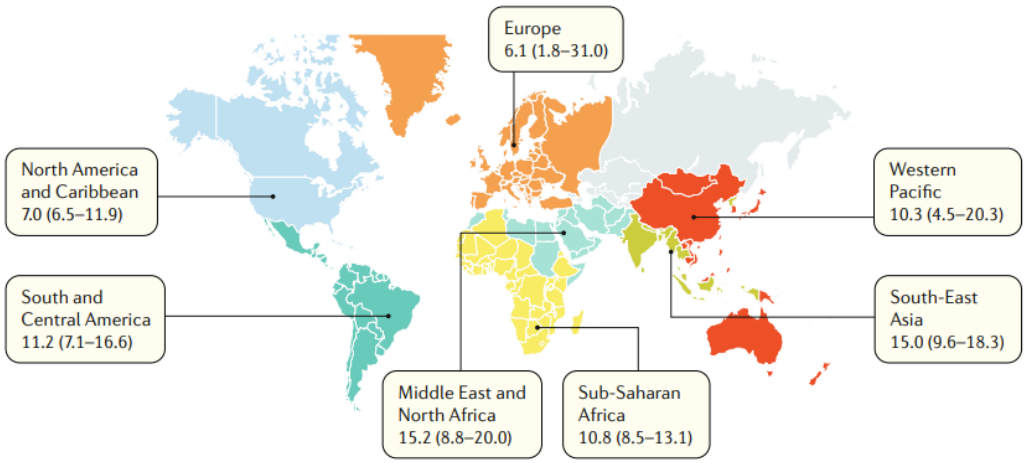
Gebelik sürecinde ortaya çıkan diyabet ilk olarak 19. yüzyılın başlarında fark edilmiş (9), Alman Doktor Benewitz ilk olarak 1824 yılında gebelikte ortaya çıkan diyabetten çalışmasında bahsetmiştir (10). 1909'da Williams, "gebelikte geçici glikozüri" için fizyolojik ve patofizyolojik eşik değerler önererek Amerika Birleşik Devletleri (ABD) 'nde gebelikte diyabet için ilk tanı kriterlerini bildirmiştir (11). 1951‘de Pedersen, “Pederson hipotezi” olarak bilinen, glukoz yüksekliğinin fetal kan

glukoz seviyesini yükselttiğini, pankreas adacık hipertrofisine yol açtığını, bunun da insülin sekresyonunu arttırdığını ve fetüsün glukoz harcamasını da arttırdığını açıklamıştır (12). O'Sullivan ve arkadaşları, 1973'te, 50 gr 1 saatlik oral glukoz tarama testini (GCT) gestasyonel diyabetin taranması için geliştirmişlerdir. Bu testte kan glukoz eşik değeri 130 mg/dL kabul edildiğinde sensitivitesinin %79, spesifitesinin ise %87 olduğu görülmüştür (13). Plazmadaki glukoz konsantrasyonları tam kandan %11 daha yüksek olduğundan, 1979'da National Diabetes Data Group (NDDG) kan glukoz değerini tam kan yerine plazmadan ölçülmesini tavsiye etmiştir (14). 1982 yılında Carpenter ve Coustan, plazma glikozu için daha spesifik olan daha yeni preanalitik enzimatik yöntemleri yansıtan NDDG tanı kriterlerinin eşik değerlerinin düşürülmesini önermiş (15), 1986'da American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG), diyabet riski yüksek bölgelerde GCT taramasını önermiş olup (16), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise 1999'da açlık sonrası 2 saatlik 75gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılmasını tavsiye etmiştir (17). Diabetes in Pregnancy Study Group of India (DIPSI), 2006 yılında, 2 saatlik 75 gr OGTT 'nin aç yapılması ile tok yapılması arasında fark olmadığını söylemiştir (18, 19). 2010 yılında, uluslararası geniş çaplı bir kohort çalışması olan "The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)" yayınlanmıştır. Bu çalışmaya göre; maternal kan glukoz düzeyi önceki dönemlerde gebelik için normal kabul edilen aralıkta olsa bile 24-28. gebelik haftaları arasında maternal kan glukozunun yüksek seyretmesi fetal ve maternal sonuçlarda anlamlı değişikliklere yol açmıştır (20).

2.1.3. Epidemiyoloji

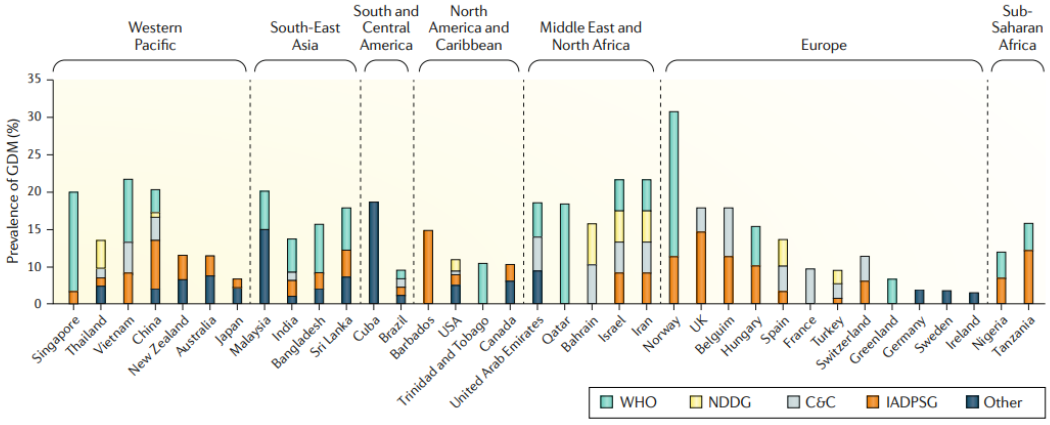
GDM'nin belgelenmiş prevalansı dünya genelinde önemli ölçüde değişiklik göstermektedir ve %1'den %30'un üzerine kadar çıkabilmektedir. GDM tarama standartları ve tanı kriterleri konusunda bir uzlaşı ve birliktelik eksikliği mevcut olup ülkeler ve bölgeler arasındaki prevalansı karşılaştırmak zordur. Ayrıca, GDM'nin tarihi tanımları, tanısız diyabet ve GDM arasında ayrım yapmayı zorlaştırmıştır ve GDM tanı kriterleri yıllar içinde birçok değişiklik göstermiştir. Bu sebeple GDM'nin güncel yükünü tespit etmek için 2005 ile 2015 yılları arasında yapılan çalışmalara dayanarak küresel GDM prevalansının bir incelemesi gerçekleştirilmiştir (21). Aynı

yöntemleri kullanarak, bu incelemeyi Ağustos 2015 ile Aralık 2018 arasında yapılan çalışmaları dahil eden genişletilmiş bir çalışmada WHO bölgelerine göre güncellenmiş genel GDM prevalans haritası ve ülkeye özgü GDM prevalans tahminleri Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir. GDM prevalansı, Orta Doğu ve bazı Kuzey Afrika ülkelerinde en yüksek olup ortalama %15,2'dir. Bunu Güneydoğu Asya (ortalama %15,0; aralık %9,6–%18,3), Batı Pasifik (ortalama %10,3; aralık %4,5–%20,3), Güney ve Orta Amerika (ortalama %11,2; aralık %7,1–%16,6), Sahra Altı Afrika (ortalama %10,8; aralık %8,5–%13,1) ve Kuzey Amerika-Karayipler (ortalama %7,0; aralık %6,5–%11,9) izlemektedir. En düşük GDM prevalansı ve en geniş aralık Avrupa'da görülmüştür (ortalama %6,1; aralık %1,8–%31,0). Bölgeler baz alındığında ülke içi ve ülkeler arasında bile önemli farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin, Batı Pasifik bölgesinde prevalans, Japonya'da %4,5'ten Singapur'da %18,0'e kadar değişmektedir. Buna karşılık, Kuzey Amerika ülkeleri arasında GDM prevalansı nispeten tutarlıdır. Afrika ve Güney-Orta Amerika'da GDM prevalansını tahmin etmek için az sayıda çalışma mevcut olduğundan, bu bölgelerde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (22).



Şekil 1. GDM'nin 2005-2018 yılları arasındaki küresel prevalansı

*2005-2018 yılları arasında WHO bölgesine göre gestasyonel diyabet (GDM) prevalansının medyanı (çeyrekler arası aralık) (%) (WHO web sitesinden oluşturulan harita). 1 Ocak 2005 ile 1 Aralık 2018 tarihleri arasında GDM prevalansı ile ilgili uygun çalışmaların ilgili referansları kontrol edilerek PubMed'de bir literatür taraması yapılmıştır. Arama kriterlerini karşılayan uygun çalışmalar arasında, çalışmalarda rapor edilen ülkelerden elde edilen veriler, ülkeye özgü GDM prevalansı tahminlerini elde etmek için dahil edilmiştir (21).



Şekil 2. Farklı tanı kılavuzlarına göre ülkelere özgü GDM prevalans değerlendirmesi

***** Carpenter–Coustan (C&C) kriterlerine, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları (IADPSG) kriterlerine, Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) kriterlerine, WHO 2013 kriterlerine ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması kodlarına ve yerel yönergelere veya kriterlere (diğer) göre seçilen ülkelerde gestasyonel diyabet (GDM) prevalansının grafiği. 1 Ocak 2005 ile 1 Aralık 2018 tarihleri arasında GDM prevalansı ile ilgili uygun çalışmaların ilgili referansları kontrol edilerek PubMed'de bir literatür taraması yapılmıştır. Arama kriterlerini karşılayan uygun çalışmalar arasında, çalışmalarda rapor edilen ülkelerden elde edilen veriler, farklı tanı kriterlerine dayalı olarak ülkeye özgü GDM prevalansı tahminlerini elde etmek için dahil edilmiştir. Bir ülke için birden fazla GDM prevalansı tahmini mevcutsa, mevcut tüm kaynak verilerin medyanı kullanılmıştır (21).

Dünya çapında GDM prevalansı; WHO kriterlerine göre %2 ila %24,5; Carpenter ve Coustan kriterlerine göre %3,6 ila %38; NDDG kriterlerine göre %1,4 ile %50 ve The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) kriterlerine göre %2 ila %19 arasında olduğu bildirilmiştir (23).

Amerika'da 15 yıllık sürede yapılan bir prevalans çalışmasında 1990'da %2,6 ve 2005'te %7,5 olmak üzere prevalansta belirgin farklılıklar saptanmıştır (24).

Türkiye'de 2018 yılında yapılan ve 2004 ile 2006 yılları arasında yapılan araştırmaları değerlendiren bir meta-analizde toplam 50767 gebeden 3891'inde GDM olduğu bulunmuş ve GDM oranı %7,7 olarak saptanmış. GDM prevalansının en yüksek %17,6 ile Karadeniz Bölgesinde, en düşük ise %5,1 ile İç Anadolu Bölgesinde olduğu görülmüştür (25).

GDM prevalansı hangi tarama testinin kullanıldığına göre farklılık göstermektedir (26). Diyabet tanısı alan vaka sayısı, tarama testlerinin yaygın kullanılmasıyla artmaktadır. Bu değişkenliğin nedeni, dünya genelinde obezite

görülme sıklığının artması ve tanı testlerindeki eşik değerlerinin optimize edilerek düşürülmesidir. Obezite ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması, üreme çağındaki kadınlar arasında GDM görülme sıklığını genel olarak artırmaktadır (27).

2.1.4. Fetal Komplikasyonlar

Makrozomi:

Makrozomi, GDM'de en çok görülen komplikasyondur. Makrozomi; doğum haftasından bağımsız olarak doğum kilosu 4000 gram üstü (bazı kaynaklara göre >4500 gram) doğan bebek tanımıdır. Doğum kilosunun gestasyonel haftaya göre 90'ıncı persantil üzerinde olması gebelik yaşına göre büyük (large for gestational age-LGA) fetüs olarak tanımlanır. Diyabetik annelerin yenidoğanlarındaki makrozomi, beyin büyüklüğünde artış olmadan fazla vücut yağı, artmış kas kütlesi ve organomegali ile karakterizedir.

Pedersen-Freinkel hipotezi, fetal aşırı büyümenin maternal glikozun plasentadan artan geçişiyle ilişkili olduğunu ve bunun da fetal pankreatik beta hücreleri tarafından insülin salınımını uyardığını öne sürmüştür (28). İnsülin, fetal büyümenin ana faktörüdür ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemini up-regüle ederek fetal makrozomiye yol açar. Bu hipoteze göre, çeşitli çalışmalar maternal glisemi ile neonatal makrozomi veya yağ kütlesi arasındaki bağlantıyı ifade etmiştir (29, 30). GDM tedavisi, makrozomi oranını önemli ölçüde azaltır (31, 32).

Preterm Doğum:

Birçok çalışma, diyabet durumunda erken doğum riskinin arttığını bildirmiştir. Ancak, diyabetin gebelik sırasında anne ve fetüste artan morbiditesini göz önünde bulundurarak, indüklenen ve spontan doğumların ilgili oranlarına dair her zaman veri bulunamamaktadır. Fetüsün ölümünü veya omuz distosisini önlemek için erken doğumun yararları ile preterm doğuma bağlı solunum morbiditesi gibi durumlar arasında denge kurulmalıdır.

GDM ile spontan preterm doğum arasındaki bağlantı hala tartışmalıdır. Hedderson ve ark. tarafından yapılan geniş bir kohort çalışmasında GDM'nin spontan preterm doğum için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (33). Öte yandan, Yogev ve ark. GDM hastalarında spontan preterm doğum oranının, GDM olmayan hastalarla karşılaştırıldığında artmadığını bulmuşlardır (34). Her iki çalışma da OGTT veya ortalama kan şekeri seviyelerinde daha yüksek glukoz değerleri ile preterm doğum arasında ilişki saptamıştır.

Metabolik Bozukluklar:

a. Hipoglisemi:

Makrozomi, fetal insülin salınımını yansıtan artmış kord C-peptid seviyeleri ve neonatal hipoglisemi arasındaki bağlantı uzun zamandır bilinmektedir. HAPO çalışması tarafından toplanan veriler bu ilişkiyi doğrulamış ve neonatal hipogliseminin yüksek kord C-peptid seviyeleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (35). Diyabetik bir annenin bebeği, doğumda glukoz ve keton cisimcikleri üreten metabolik yolların normal aktivasyonunu engelleyen geçici hiperinsülinizm riski taşır ve bu da dokuların artan glukoz tüketimine neden olur (36).

Maternal diyabet durumunda hipogliseminin kesin insidansını değerlendirmek zordur çünkü literatürde neonatal hipoglisemi için kullanılan çeşitli tanımlar mevcuttur. Birçok çalışmada yenidoğanlarda kan şekeri seviyesi doğumdan hemen sonra kontrol edilse de spesifik semptomlar olmadan düşük kan şekeri seviyelerinin patolojik anlamı hala tartışmalıdır. Gerçekten de plasental beslenmenin kesilmesi nedeniyle doğumdan sonra kan şekeri konsantrasyonunda ani bir düşüş gözlemlenir ve bu düşüş sağlıklı term bebeklerde 1 ila 2 saat arasında bir dip noktaya ulaşır (37). Bu dönemdeki normal seviyeler, asemptomatik bebeklerdeki anormal seviyelerden ayırt edilemez ve hipoglisemi insidansı muhtemelen olduğundan yüksek sunulmaktadır (38). Yaşamın 3.saatinden itibaren kan şekeri, besin alımı olmadan bile metabolik düzenleyici yolların aktivasyonu nedeniyle spontan olarak yükselir. Bu nedenle eğer anormal klinik belirtiler yoksa, ilk kan şekeri ölçümünün, genellikle yeterli ve erken

glukoz homeostazını yönetemeyen bebeklerin belirlenmesine olanak tanıyan ikinci beslenmeden sonra yapılması önerilmektedir (38).

Hipoglisemiyi önlemede erken ve sık emzirme anahtardır. Bu nedenle, önemli komplikasyonların gözlenmediği diyabetik anne bebekleri, özel bakım için yenidoğan ünitesine gerekmediği sürece transfer edilmemeli ve annelerinin yanında tutulmalıdır. Kan şekeri seviyeleri düşük olan hafif- orta derecede semptomatik bebeklerde bile, sürekli emzirme veya gerekirse mama takviyeleri, tatmin edici bir klinik yanıt elde edildiği sürece öncelikle denenmelidir (39).

b. Hipokalsemi:

Hipokalsemi, plazma kalsiyum konsantrasyonunun 2 mmol/L'nin altında veya iyonize kalsiyum konsantrasyonunun 1.1 mmol/L'nin altında olması olarak tanımlanabilir. Geçici neonatal hipokalsemi, özellikle pregestasyonel insüline bağımlı diyabetik annelerin yenidoğanlarında bildirilmiştir. Hipokalseminin ciddiyeti, maternal diyabetin ciddiyeti ile de ilişkili görünmektedir, çünkü yenidoğanlarda kalsiyum konsantrasyonu maternal glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyeleriyle negatif ilişkilidir (40).

Hipokalseminin, özellikle GDM durumunda, diğer komplikasyonlar eşlik etmedikçe, klinik olarak nadiren önemli olduğu görülmektedir (41).

c. Hiperbilirubinemi:

Hiperbilirubinemi, diyabetik annelerden doğan bebeklerde daha sık gözlemlenir. Toksik olmayan seviyeler teşhis edilip tedavi edildiğinde, bu genellikle ciddi bir komplikasyon değildir. HAPO çalışmasında, hiperbilirubineminin anne kan şekeri seviyeleri ile zayıf bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (42).

Hematolojik Bozukluklar:

Diyabetik annelerin bebeklerinde polisitemi (hematokritin %65'ten yüksek olması) görülebileceği bildirilmiştir. Bu durumun mekanizmaları fetüse transplasental oksijen taşınmasının azalması ve fetal hiperinsülinizm nedeniyle artan fetal oksijen tüketimi olarak öne sürülmüştür. Bu durum, fetal hipoksiye ve artmış fetal eritropoetin seviyelerine yol açabilmektedir. Artmış insülin ve IGF seviyeleri de kırmızı kan hücrelerinin üretimini artırabilir. Polisitemi durumunda diyabetik annelerin bebeklerinde hipoglisemi, artmış kırmızı kan hücre kütlesinin neden olduğu artmış glukoz tüketimi nedeniyle daha da kötüleşebilir.

Solunum Bozuklukları:

GDM vakalarında respiratuar distres sendromu (RDS) sıklığı ve riski kesin olarak belirlenememektedir çünkü bu konuda yetersiz veri bulunmaktadır (43). Diyabetik annelerin bebeklerinde RDS'nin yanı sıra geçici neonatal takipne riski daha fazla görülür. Bu durum tip 1 diyabet annelerinin bebeklerinde açıkça gösterilmiştir (44). Diyabet, ayrıca anne vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkilendirilmiş olup kalıcı pulmoner hipertansiyon riskini artırmaktadır.

Kalp Hastalıkları:

a. Hipertrofik Kardiyomiyopati:

Anne hiperglisemisi ve hiperinsülinizme maruz kalan fetüslerde hipertrofik kardiyomiyopati gelişme riski vardır. Bu durum genellikle interventriküler septuma etki eder, ancak daha şiddetli vakalarda miyokardiyuma kadar uzanabilir (45). Miyokardiyal hipertrofi hem pregestasyonel diyabet hem de GDM vakalarında geniş bir aralıkta rapor edilmiştir (%25 ile %75 arasında) (46, 47). GDM vakalarında insidans, pregestasyonel diyabete kıyasla daha düşüktür (48). En son çalışmalar, iyi maternal glisemik kontrolün, interventriküler septum hipertrofisi ve hafif fetal kalp

fonksiyon bozukluğunu tamamen önlemediğini göstermiştir (49, 50). Miyokardiyal hipertrofi genellikle sol ve sağ ventriküllerin kontraktilitesinde artış ve ventriküler uyumluluğun genel bir azalması ile ilişkilidir, ancak çoğunlukla semptomsuzdur. Ciddiyetine ve hipertrofi genişliğine bağlı olarak bazen ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Kalp hipertrofisinin anatomik olarak birkaç ay içinde çözüldüğü kabul edilir. Ancak, diyabetik kardiyomiyopatinin kalp fonksiyonu üzerindeki uzun vadeli etkisi henüz aydınlatılmamış bir konudur.

b. Kalp Malformasyonları:

Bazı veriler, GDM'nin konjenital anomalilerde küçük ancak anlamlı bir artış taşıdığını göstermektedir ancak pregestasyonel diyabetli kadınlardan çok daha düşüktür (51). Tanımlanan malformasyonlar, özellikle kardiyovasküler defektler ve musküloskeletal ve santral sinir sistemlerini içeren anomaliler açısından pregestasyonel diyabetle benzerlik göstermektedir (52, 53). En sık rapor edilen kalp malformasyonları arasında büyük arterlerin transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül, truncus arteriyozus, hipoplastik sol kalp sendromu ve ventriküler septal defektler bulunmaktadır (54).

Nörolojik Bozukluklar:

a. Perinatal Asfiksi:

Diyabetik gebeliklerde perinatal asfiksi riskinin arttığı birçok çalışmada bildirilmiştir. Perinatal asfiksi riski, özellikle omuz distosisi varsa makrozomi durumlarında artmaktadır (43, 55).

Ancak GDM vakalarında, 5 dakikalık Apgar skoru <7 olarak tanımlanan perinatal asfiksi insidansı, binlerce GDM anne bebeklerini içeren bir çalışmada çok düşük bulunmuştur (56). Başka bir çalışmada, GDM grubunda umblikal arteriyel pH <7.2 olanların insidansı yaklaşık %15 olarak bildirilmiştir ve bu değer non-diyabetik

grupla karşılaştırılabilir düzeyde görülmüştür (57). Her iki çalışmada da insidans, maternal diyabet tedavisinden etkilenmemiştir.

b. Hipokalsemi:

Hipoglisemide gözlemlenen belirtiler hipokalsemi ile benzerdir, ancak genellikle hayatın ilk 24-72 saati arasında ortaya çıkar (45). Bu durumda, semptomları olan bebeklerde hipokalsemi düşünülmeli ve kan kalsiyum konsantrasyonu ölçülmelidir.

c. Brakiyal Pleksus Yaralanmaları:

Doğum travması ile spinal kord, brakiyal pleksus felçleri gibi durumlar gözlenebilir. Diyabetik annelerin bebeklerinde brakiyal pleksus felci insidansı düşüktür. En yaygın brakiyal pleksus yaralanma türü, Erb parezisidir. Bu durumda bebekte içe dönük bir kol ve fleksiyonlu bir bilek gözlenir. İkinci en yaygın tür olan total pleksus felcidir. Bu bebekler, yumuşak ve duyarsız bir kol ile pençe şeklinde bir el ile karşımıza çıkar. Diafragma paralizisi olduğunda, solunum yetersizliği ve mekanik ventilasyon gereksinimi olabilir (58).

d. Kötü Emme:

1990'ların başında gösterilmiştir ki maternal GDM, yenidoğan davranışını etkileyerek, gecikmiş nöral olgunlaşma ile ilişkili olarak letarji ve hipotoniye neden olabilir. Bir çalışmada, insülin yönetimi gerektiren GDM annelerinin bebeklerinde 3. günde kötü emme durumları görülmüştür, ancak diyetle kontrol edilen annelerde bu gözlenmemiştir (59). Bu çalışma, erken neonatal dönemde bir dereceye kadar nörolojik olgunluk bozukluğunu doğrulamıştır.

Gastrointestinal Bozukluklar:

Maternal GDM'nin yenidoğanlarında, kötü emme durumu nedeniyle beslenme zorluklarının yanı sıra, neonatal küçük sol kolon da görülebilir. Bu durum, Hirschsprung hastalığını taklit edebilen fonksiyonel alt bağırsak tıkanıklığının bir nedenidir. Patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, maternal diyabet ile anlamlı bir ilişkisi vardır. Tedavi intestinal perforasyon olmadığı sürece konservatiftir. Kontrastlı lavman hem tanısal hem de iyileştiricidir, mekonyumun tahliyesini sağlayarak bağırsak tıkanıklığını gidermeye yardımcı olur (60).

Tablo 1'de GDM'de görülebilecek konjenital anomaliler özetlenmiştir.

Tablo 1. GDM'de görülebilen konjenital anomaliler

Kardiyak anomaliler	Atrial septal defekt Ventriküler septal defekt Büyük damarların transpozisyonu Aort koarktasyonu Fallot tetralojisi Trunkus arteriozus Dekstrokardi Kardiyomegali
Santral sinir sistemi anomalileri	Nöral tüp defektleri Anensefali Holoprosensefali
Renal anomaliler	Hidronefroz Renal agenezi Üretral duplikasyon
Gastrointestinal anomaliler	Duodenal anorektal atrezi Omfalosel
Spinal anomaliler	Kaudal regresyon sendromu Sakral agenezi

2.1.5. Maternal Komplikasyonlar

Ketoasidoz:

Gebelik açlığı hızlandırır ve ketogenezi arttırır. Bu nedenle gebelerde diyabetik ketoasidoz gebe olmayan kadınlara göre daha hızlı ve daha düşük glikoz seviyelerinde gelişebilir. Ketoasidoz fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir ve ketoasidozda maternal mortalite yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etyolojik bir faktördür (61).

Hiperglisemi:

Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin rezistansı nedeniyle hiperglisemi gelişir. Ketoasidoz ve ciddi hiperglisemide hızlı ve yüksek miktarda sıvı replasmanı yapılmalı, bunun yanında insülin tedavisi ve potasyum seviyesinin düzenlenmesi gerekmektedir (62).

Hipoglisemi:

Hipoglisemi daha çok gebeliğin ilk trimesterinde (hiperemezis gravidaruma bağlı) görülür. İnsülin kullanan gebelerde daha sık görülen, acil müdahale gerektiren kalıcı nörolojik sekellere dahi sebep olabilen önemli bir komplikasyondur (62).

Enfeksiyonlar:

Diyabetik gebeler sağlıklı gebelere göre üriner sistem enfeksiyonlarına, vulvovajinitlere, solunum yolu enfeksiyonlarına daha sık yakalanabilirler. Yara iyileşmesi de diyabetik gebelerde gecikebilir (63). Gebelikte asemptomatik bakteriüri görülme oranı gebe olmayan bir kadına göre artar. Bu prevalans artışı GDM'li gebelerde daha fazla görülebilmektedir. Tarama yapılmamış ve tedavi edilmemiş asemptomatik bakteriüri özellikle 3. trimesterde akut sistit veya akut piyelonefrit olarak karşımıza çıkabilir (64).

Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi /Eklampsi:

Gebelikte hipertansiyon, tüm gebeliklerin %5-7'sinde görülür ve bunların yaklaşık %70'i ilk gebeliklerde ortaya çıkar. Kronik hipertansiyon (KHT) tüm gebeliklerin %1-2'sinde görülen bir komplikasyon iken, gebelik hipertansiyonu (GHT) tüm gebeliklerin %3-6'sında görülen bir komplikasyondur. GHT; gebelikte geçici olarak görülen proteinürinin eşlik etmediği tansiyon yüksekliği (>140/90 mm/Hg)

durumudur. Özellikle 32. gebelik haftasından önce hipertansiyon tespit edilmesi durumunda vakaların yaklaşık %25'inde preeklampsi (PE) ilerleyebilir. PE; daha önceden tansiyon ölçümleri normal olan bir gebenin 20'nci gestasyonel haftadan sonra 4 saat ara ile bakılan iki ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzeri, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üzerinde ölçüldüğü ve buna idrarda proteinürinin eşlik ettiği durumdur. Hipertansif hastalıklar maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindendir. GHT'de fetoplasental dolaşımda patolojik değişimler meydana gelir ve bu durumun sonucunda uterin dolaşımda direncin artmasına, bu da plasental yetmezliğe ve fetal oksijenizasyonun azalmasına neden olabilmektedir. Gebelikteki hipertansif hastalıklara GDM eşlik ettiği zaman plasenta ve fetüste hipoksik hasar daha da ağırlaştırmaktadır; böyle bir durumda intrauterin gelişme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı, maternal inme riski daha da artmaktadır (65, 66).

Tip 2 DM Gelişme Oranı:

GDM'nin uzun vadeli komplikasyonları arasında yer almaktadır. GDM'li kadınlarda postpartum dönemde glukoz düzeyleri normal aralığa dönse de ileri dönemlerde kadınlarda Tip 2 DM gelişme riski 7 kat artar (67).

Diyabetik Nefropati:

Diyabetik nefropatide böbrekte kapiller harabiyet ile glomerüler ve tübüler lezyonlar meydana gelir. Herhangi bir böbrek hastalığı tanısı almamış diyabetik gebelerde idrardan günlük 300 mg'dan fazla albümin atılması diyabetik nefropati tanısında önemli bir bulgudur. 30-300mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüriyi gösterir. HBA1c düzeyi yükseldikçe diyabetik nefropati riski artmaktadır. Diyabetik nefropatili gebelikte; preterm doğum, intrauterin büyüme geriliği sık görülür. Gebelerde nefropati, hipertansiyonla beraber olduğunda PE riski yükselir (68). Nefropati gebelikte prognozu olumsuz yönde etkiler ancak gebelik nefropatiyi hızlandıran bir etki yapmaz (69).

Diyabetik Nöropati:

GDM'li hastalarda diyabetik nöropati oldukça nadir görülür fakat gelişirse sekel bırakabilecek önemli bir komplikasyondur. GDM'de hiperglisemi vasküler

direncin artmasına ve sinir hipoksisine neden olur, glisemik kontrol sağlanarak bu komplikasyonun önüne geçilebilir. Diyabetik nöropatide etkilenen sinirlere bağlı belirtiler görülebilir (70).

Diyabetik Retinopati:

Diyabetes mellitus (DM)' un en önemli komplikasyonlarından biri olan diyabetik retinopati; önlenebilir ve tedavi edilebilir en önemli körlük sebeplerinden biridir. Hiperglisemi kontrol altına alınmazsa retinopati seyrini ağırlaştırabilir (71).

Obezite:

GDM'de kontrol altına alınamayan kan şekerleri, maternal obezitenin gelişmesine; buna bağlı olarak gestasyonel hipertansiyon riskinde artışa, fetal büyümenin hızlanmasına, müdahaleli doğum oranın artmasına ve bebekteki obezite riskinin artmasına sebep olur.

2.1.6. Obstetrik Komplikasyonlar

Omuz Distosisi:

Omuz distosisi doğum eylemindeki gebede fetal baş çıktıktan sonra omuzların pelviste takılı kalması durumudur. GDM'li bir gebede maternal obezite, makrozomi, gebelikte aşırı kilo alımı gibi sebepler nedeni ile omuz distosisi görülebilir. En sık fetal komplikasyonu geçici brakial pleksus hasarı, klavikula ve humerus kırığı ve asfiksidir (63).

Sezaryen ile Doğum:

GDM'ye bağlı olarak makrozomi, prezentasyon anomalileri nedeniyle sezaryen ile doğum ve müdahaleli doğum oranları artmıştır. ACOG; GDM'li gebelere yapılan ultrasonda tahmini fetal ağırlığı 4000 g üzerinde ölçülen fetuslara sezaryen önermektedir. Yapılan çalışmalarda ultrason ölçümlerinde tahmini fetal ağırlık>%90 persentil ve 90 persentil ve >4250 gram olduğunda elektif sezaryen yapıldığında, sezaryen oranlarında önemli bir artış olmadan omuz distosisini önemli ölçüde azaltılabildiği gösterilmiştir (72, 73).

Tablo 2'de GDM'de fetal ve maternal komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 2. GDM komplikasyonları

Komplikasyon	Maternal	Fetal
Kısa dönem	Preeklampsi Gestasyonel hipertansiyon Enfeksiyonlar Müdahaleli doğum Travmatik doğum Sfinkter hasarı Postpartum kanama	Uzamış doğum Ölü doğum Preterm doğum Makrozomi Kardiyomiyopati Doğum travması Hipoglisemi Hiperbilirubinemi Respiratuar distres sendromu
Uzun dönem	GDM tekrarlama riski Tip 2 DM gelişme riski Hipertansiyon Dislipidemi Kronik böbrek hastalığı	Metabolik sendrom Çocukluk çağı obezitesi Hiperaktivite sendromu Kardiyovasküler hastalık riski Otizm spektrum bozukluğu

2.1.7. Risk Faktörleri

GDM için birçok değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörü mevcuttur. GDM için en güçlü risk faktörü önceki gebelikte GDM öyküsü olmasıdır. Tekrarlama riski etkin kökenden büyük ölçüde etkilenir (74). GDM 'li kadınlar gebelik sonrası da Tip 2 DM için büyük risk altındadır ve 1. derece akrabalarında Tip 2 DM bulunması GDM için önemli bir risk faktörüdür (75- 78). İleri anne yaşı (>35 yaş), annenin hamilelik öncesi fazla kilolu olması (BMI 25- 29,99 kg/m2) veya obezite (BMI ≥ 30 kg/m2) GDM için risk oluşturmaktadır (75). Çalışmalar polikistik over sendromu (PCOS) ile GDM arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir, ancak bu durum annenin BMI azalmasından sonra önemli ölçüde azalmıştır (79, 80). GDM için diğer risk faktörleri arasında multiparite (77, 78), ikiz gebelik (81, 82) makrozomik bebek doğum öyküsü (83), perinatal komplikasyon öyküsü (78) yer almaktadır. Diğer risk faktörleri ise fiziksel hareketsizlik (75, 84, 85), düşük lifli, yüksek glisemik yüklü diyetler (86), daha fazla diyet yağı ve daha düşük karbonhidrat alımı (87) ve glukokortikoidler ve

anti-psikotik ajanlar gibi ilaçlardır (88, 89). Annenin gebelik öncesi veya erken gebelik hipertansiyonu da GDM gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (90, 91). GDM risk faktörleri **Tablo 3** 'te gösterilmiştir (92).

Tablo 3. GDM risk faktörleri

Aşırı kilolu olmak (BMI 25- 29,99 kg/m2) veya obezite (BMI ≥ 30 kg/m2)
İleri anne yaşı (>35 yaş)
Yüksek riskli etnik gruplardan olmak (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
Tip 2 DM aile öyküsü
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Multiparite
Erkek fetüs
Çoğul gebelik
Genetik faktörler
Polikistik over sendromu
Sigara
Psikososyal faktörler
Gebelik öncesi sağlıksız beslenme
Gebelik öncesi ve sırasında fiziksel olarak sedanter yaşam

2.1.8. Patofizyoloji

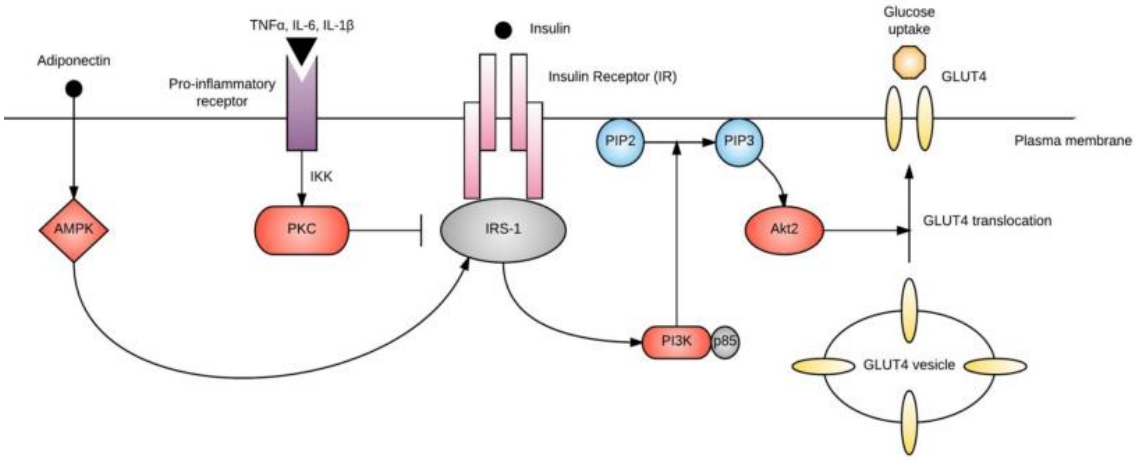
β Hücre Disfonksiyonu:

Beta hücrelerinin birincil işlevi, glukoz yüküne yanıt olarak insülini depolamak ve salgılamaktır. Beta hücreleri kan glukoz konsantrasyonunu yeterince algılama veya yanıt olarak yeterli miktarda insülin salgılama yeteneğini kaybettiğinde, bu durum beta hücre disfonksiyonu olarak adlandırılır. Beta hücre disfonksiyonunun, uzun süreli enerji fazlalığına yanıt olarak uzun süreli, aşırı insülin üretiminin sonucu olduğu düşünülmektedir (93). Bununla birlikte, beta hücre disfonksiyonunun altında yatan kesin mekanizmalar çeşitli ve karmaşık olabilir (94, 95). Kusurlar; pro-insülin sentezi, post-translasyonel modifikasyonlar, granül depolama, kan glukoz konsantrasyonlarının algılanması veya granüllerin ekzositozunu sağlayan karmaşık bir sürecin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Gerçekten de GDM ile ilişkili duyarlılık genlerinin çoğu beta hücre işlevi ile ilgilidir. Beta hücre işlevindeki küçük eksiklikler, yalnızca gebelik gibi metabolik stres dönemlerinde ortaya çıkabilir (96).

Beta hücre disfonksiyonu insülin direnciyle daha da kötüleşir. Azalan insülin ile uyarılmış glukoz alımı hiperglisemiye daha fazla katkıda bulunur ve beta hücrelerini ek insülin üretmek zorunda bırakır. Glukozun beta hücre yetmezliğine doğrudan katkısı glukotoksisite olarak tanımlanır (97). Bu nedenle, beta hücre disfonksiyonu başladığında, hiperglisemi, insülin direnci ve daha fazla beta hücre disfonksiyonunun kısır döngüsü başlar.

Kronik İnsülin Direnci:

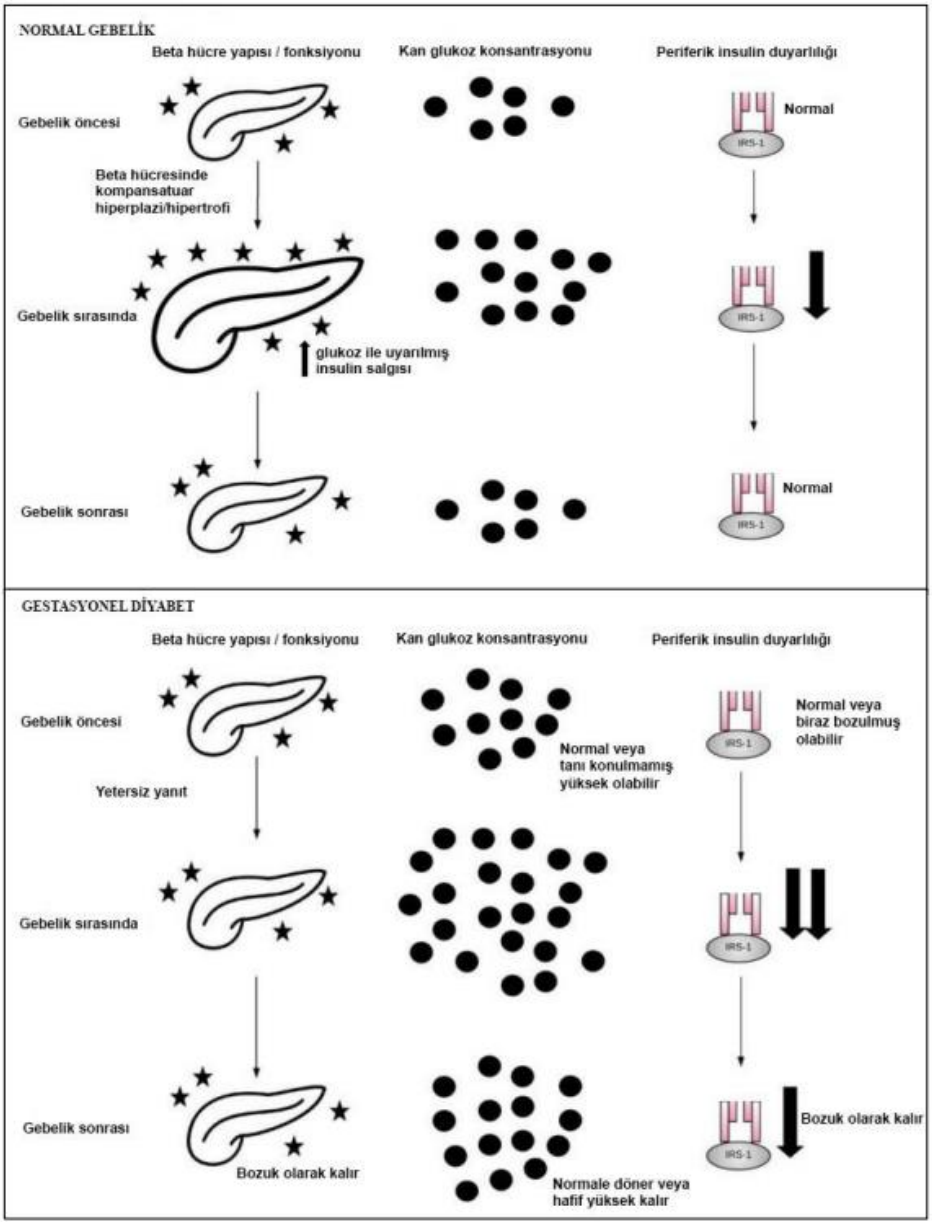
Hücreler artık insüline yeterince yanıt vermediğinde insülin direnci ortaya çıkar. Moleküler düzeyde, insülin direnci genellikle insülin sinyalizasyonunun başarısızlığıdır ve bu da glikoz taşıyıcı 4 (GLUT4) (hücreye glikozu enerji olarak kullanmak üzere taşıyan birincil taşıyıcı) plazma membranına taşınmasının yetersizliğine yol açar (**Şekil 3**). İnsülin ile uyarılmış glukoz alım hızı, normal gebelikle karşılaştırıldığında GDM'de %54 azalmıştır (98). İnsülin reseptör miktarı GDM olan gebelerde genellikle etkilenmezken, insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunun azalması veya serin/treonin fosforilasyonunun artması, insülin sinyalizasyonunu zayıflatır (99). Ayrıca, insülin reseptörü substratı-1 (IRS-1), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve GLUT4 dahil olmak üzere insülin sinyalizasyonunun aşağı akış düzenleyicilerinin değişmiş ekspresyonu ve/veya fosforilasyonu, GDM'de tanımlanmıştır (98). Bu moleküler değişikliklerin birçoğu gebelik sonrasında da devam eder (100).



Şekil 3. İnsülin sinyalizasyonunun basitleştirilmiş diyagramı

*İnsülinin insülin reseptörüne bağlanması IRS-1'i aktive eder. Adinopektin, AMP (Adenozin monofosfat) ile aktifleştirilen protein kinaz (AMPK) yoluyla IRS-1 aktivasyonunu desteklerken, pro-enflamatuar sitokinler protein kinaz c'yi (PKC) IκB kinase (IKK) aracılığıyla aktive eder ve bu da IRS-1'i inhibe eder. IRS-1, fosfatidilinositol-3-kinazı (PI3K) aktive eder ve bu, fosfatidilinositol-4,5-bifosfatı (PIP2) fosfatidilinositol-3,4,5-fosfata (PIP3) fosforiller. PIP3, GLUT4 translokasyonunu ve glukozun hücre içine alınmasını teşvik eden Akt2'yi aktive eder.

Önceden tartışılan GDM risk faktörlerinin birçoğunun, insülin sinyalizasyonunu engelleyerek etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. β hücre disfonksiyonu, insülin direnci ve GDM arasındaki ilişkinin şeması **Şekil 4**'te verilmektedir.



Şekil 4. Normal gebelik ve GDM'de beta hücreleri, kan glukoz ve insülin duyarlılığı

* Normal gebelik sırasında beta hücreleri, gebeliğin metabolik taleplerini karşılamak için hiperplazi ve hipertrofiye uğrar. Kan şekeri yükselirken insülin duyarlılığı düşer. Gebelik sonrasında beta hücreleri, kan şekeri ve insülin duyarlılığı normale döner. Gestasyonel diyabet sırasında beta hücreleri, gebeliğin taleplerini karşılayamaz ve azalmış insülin duyarlılığı ile birleştiğinde bu durum hiperglisemiye yol açar. Gebelik sonrasında beta hücreleri, kan şekeri ve insülin duyarlılığı normale dönebilir veya gelecekteki gebeliklerde GDM ya da T2DM'ye doğru bir yol üzerinde bozulmuş halde kalabilir.

Nörohormonal Ağlar:

Nörohormonal disfonksiyon, GDM'de mevcut olan insülin direnci hastalıklarının patogenezinde rol oynamaktadır. Bu ağ, iştahı, aktif enerji harcamasını ve bazal metabolik hızı düzenler ve merkezi (örneğin, bilişsel, görsel ve 'ödül' ipuçlarını kontrol eden kortikal merkezler) ve periferik (örneğin, tokluk ve açlık hormonları) sinyallerden oluşan karmaşık bir ağdan oluşur (101, 102). Bu ağ, adipozite ve glikoz kullanımını etkileyerek GDM'ye katkıda bulunur. Bu ağ, sirkadiyen ritim tarafından düzenlenir; bu durum, patolojik uyku bozukluklarının veya vardiyalı çalışan bireylerin GDM oranlarıyla neden ilişkilendirildiğini açıklayabilir (103, 104). Vücut ağırlığını kontrol eden sinir ağlarının muhtemelen yaşamın erken dönemlerinde ayarlandığı, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Örneğin, yaşamlarının erken dönemlerinde hem yetersiz hem de aşırı beslenen sıçanlarda, hipotalamik nöronların düzenleyici ayar noktalarında epigenetik değişiklikler meydana gelir (105, 106). Bu, GDM'ye yatkınlığın anne karnında belirlenebileceği önerisini destekler. Nörohormonal metabolik kontrolün en önemli düzenleyicilerinden bazıları, öncelikle yağ dokusu tarafından salgılanan hücre sinyal proteinleri olan adipokinlerdir. Bunlar arasında leptin ve adiponektin bulunur.

a. Leptin:

Leptin, öncelikle yağ dokuları tarafından yeterli yakıt depolarına yanıt olarak salgılanan bir tokluk hormonudur. Ana olarak hipotalamustaki arkuat çekirdek içindeki nöronlar üzerinde iştahı azaltmak ve enerji harcamasını artırmak için etkili olur. Özellikle, leptin, iştah uyarıcıları olan nöropeptid Y ve Agouti ile ilişkili peptidi inhibe eder ve anoreksijenik polipeptid pro-opiomelanokortini (POMC) aktive eder (107). Leptin ilk keşfedildiğinde, obezite için potansiyel bir tedavi olarak öne çıkarılmıştır (108). Ancak, kısa süre sonra çoğu obez bireyin leptine yanıt vermediği ve bunun yerine leptin direnci gösterdiği ortaya çıktı. Bu nedenle, obezite, leptin direncinin bir sonucu olarak aşırı plazma leptin konsantrasyonu (hiperleptinemi) ile ilişkilidir ve plazma leptin konsantrasyonları genellikle adipozite derecesi ile orantılıdır (109). Leptin direnci, kan-beyin bariyerinde leptin taşımasında bir kusur

olarak veya insülin direncine benzer hücre içi mekanizmalar yoluyla meydana gelebilir (110). İnsülin direnci gibi, leptin direncinin bir derecesi normal gebelikte de ortaya çıkar, muhtemelen hamile olmayan duruma göre yağ depolarını artırmak için. GDM'de leptin direnci daha da artar ve hiperleptinemiye neden olur (111). Ancak, gebelik öncesi BMI, dolaşımdaki leptinin GDM'den daha güçlü bir öngörücüsüdür (112).

Plasenta da gebelik sırasında leptin salgılar. Aslında, gebelik sırasında plazma leptininin çoğundan plasenta sorumludur (113). Plasental leptin üretimi, muhtemelen plasental insülin direncinin bir sonucu olarak GDM'de artar ve bu da hiperleptinemiye daha fazla katkıda bulunur. Bunun ayrıca, plasenta üzerinden amino asit taşınmasını kolaylaştırdığı ve fetal makrozomiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (114).

b. Adiponektin:

Leptin gibi, adiponektin de öncelikle yağ hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Ancak, plazma adiponektin konsantrasyonları yağ dokusu kitlesi ile ters orantılıdır ve obez bireylerde düşük konsantrasyonlarda bulunur. GDM de benzer şekilde azalmış adiponektin ile ilişkilidir (115). Leptine göre adiponektin insülin direnci ve adipoziteyle daha güçlü bir ilişkiye sahiptir (116). Bu, adiponektinin obeziteden bağımsız olarak GDM'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Adiponektin, insülin sinyalizasyonunu ve yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi inhibe eder (117). Bunu, insüline duyarlı hücrelerde AMP ile aktive olan protein kinazı aktive ederek, IRS-1'in işlevini kolaylaştırarak (**Şekil 3**) ve karaciğerde peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör alfa (PPARα) transkripsiyon faktörünü aktive ederek yapar. Ayrıca, adiponektin, insülin gen ekspresyonunu ve beta hücrelerinden insülin granüllerinin ekzositozunu artırarak insülin salgısını uyarır (118).

Adiponektin, ayrıca plasentanın sinsityotrofoblastında düşük konsantrasyonlarda eksprese edilir ve tümör nekroz faktörü alfa (TNFα), interlökin-6 (IL-6), interferon gamma ve leptin gibi sitokinler tarafından düzenlenir (119). Plasental adiponektinin normal ve GDM gebeliklerindeki rolü belirsizdir (120).

Ancak, ortaya çıkan kanıtlar adiponektinin insülin sinyalizasyonunu ve plasenta üzerinden amino asit taşınmasını engellediğini, fetal büyümeyi sınırladığını öne sürmektedir. Bu nedenle, plasentada adiponektin gen metilasyonu, anne glikoz intoleransı ve fetal makrozomi ile ilişkilidir (121).

Yağ Dokusu:

Başlangıçta yalnızca pasif bir enerji deposu olarak var olduğuna inanılan leptinin 1994 yılında keşfedilmesi, yağ dokusunun önemli bir endokrin organ olduğunu ortaya çıkardı. Yağ dokusu hem enerjinin güvenli bir şekilde bölünmesini sağlar hem de geniş kapsamlı metabolik etkileri olan adipokinler ve sitokinler gibi dolaşım faktörlerini aktif olarak salgılar.

Karaciğer:

GDM, artmış hepatik glukoz üretimi (glukoneogenez) ile ilişkilidir. Glukoneogenez, açlık durumunda artar ve tokluk durumunda yeterince baskılanmaz (98). Bu durumun tamamen insülin direncine bağlı yanlış glukoz algılamasından kaynaklandığı düşünülmemektedir, çünkü karaciğerin glikoz alımının çoğu (~%70) insülin bağımlı değildir. PI3K gibi insülin sinyalizasyon yolu ile glukoneogenezi kontrol eden yollar arasındaki ortak faktörler bu etkilere katkıda bulunabilir (122). Artan protein alımı ve kas yıkımı da fazla glukoneogenez substratı sağlayarak süreci teşvik edebilir (123). Buna rağmen, karaciğer Tip 2 DM veya GDM'nin birincil patojenik tetikleyicisi gibi görünmemektedir (124).

İskelet ve Kalp Kası:

Geleneksel olarak, iskelet kası insülin direncinin Tip 2 DM'de nedensel bir rol oynadığına inanılıyordu. Ancak, iskelet kasında gelişen insülin direncinin şimdi hipergliseminin bir sonucu olduğu ve metabolik stresi ve steatozu önlemek için

koruyucu bir önlem olarak ortaya çıktığı görülmektedir (125). Hatta aşırı beslenme döneminden sonra, kalp ve iskelet kası, fazla enerjiyi yağ dokusuna yönlendirmek için insülin direnci geliştirir (126). Bu, GDM için potansiyel tedavi planlamalarında önemli bir ayrımdır ve plazma glukoz konsantrasyonlarını düşürmeden iskelet kası insülin direncini doğrudan tersine çevirmeye çalışmak zararlı olabilir (124). İnsülin duyarlılığından ayrı olarak, Tip 2 DM ve GDM, iskelet kası hücreleri içinde azalmış mitokondri sayısı ve işlevi ile ilişkilidir (127). Bu nedenle, azalmış mitokondri sayısı ve işlevi, GDM'de azalmış glikoz kullanımına ek bir katkıda bulunma olasılığı taşır.

Bağırsak Mikrobiyotası:

Bağırsaktaki mikrobiyal organizmaların "bağırsak mikrobiyomu" GDM dahil olmak üzere metabolik hastalıklara katkıda bulunabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Metabolik olarak sağlıklı ve obez bireyler arasında, hamilelik de dahil olmak üzere, bağırsak mikrobiyomunun farklılık gösterdiği birçok kez bildirilmiştir (128). Ayrıca, geçmişte GDM geçirmiş kadınlarda yapılan bir dışkı bakterisi çalışması, normoglisemik gebeliklere kıyasla Firmicutes filumunun daha düşük ve Prevotellaceae ailesinin daha yüksek oranda olduğunu bildirmiştir (129). Firmicutes, bitki polisakkaritlerini metabolize eder. Bu, GDM için tartışılan bazı diyet risk faktörlerini açıklayabilir. Hem kırmızı et hem de hayvansal protein Firmicutes seviyelerini azaltırken, yüksek diyet lifleri onları artırır (130). Ancak, Fugmann ve ark. tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada, diyet alışkanlıklarına göre düzeltme yapıldıktan sonra bile bulgular devam etmiştir (129). Bu nedenle, Firmicutes'in diyet bağımsız olarak GDM'nin patogenezinde önemli olduğu görülmektedir, ancak bunun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. Prevotellaceae, bağırsak geçirgenliğini artırabilecek mukus yıkıcı bakterilerdir. Bağırsak geçirgenliği, zonulin gibi sıkı bağlantı proteinleri tarafından düzenlenir. Artmış "serbest" plazma/serum zonulin, tip 1 DM, tip 2 DM (131) ve GDM (132) ile ilişkilidir. Artmış bağırsak geçirgenliğinin, bağırsaktan dolaşıma inflamatuar mediatörlerin hareketini kolaylaştırarak sistemik insülin direncini teşvik ettiği düşünülmektedir (131, 133).

Oksidatif Stres:

Oksidatif stres, hücrelerde pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği tanımlar. Oksidatif stres, proteinler, lipitler ve DNA'nın durumunu bozarak hücresel hasara yol açabilir ve birçok hastalığın, GDM de dahil olmak üzere, patogenezinde rol oynar (134). Hiperglisemik bir ortam oksidatif stres ile ilişkilidir ve GDM'li kadınların serbest radikalleri aşırı ürettiği ve serbest radikal temizleme mekanizmalarının bozulduğu bildirilmiştir (135). Reaktif oksijenler, hem IRS-1 hem de GLUT4 ile etkileşime girerek insülin ile uyarılan glukoz alımını engeller (136). Reaktif oksijenler ayrıca karaciğer ve kaslarda glikojen sentezini yavaşlatır. İlginç bir şekilde, zaten demir yönünden zengin olan kadınlarda demir takviyesi GDM ile ilişkilidir (137). Birçok çalışma, bu ilişkinin artan oksidatif stresin bir sonucu olduğunu öne sürmektedir. Buna karşılık, selenyum ve çinko, bazı antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan geçiş metalleridir ve bu durum, onların GDM ile ters ilişkilendirilmesini açıklayabilir (138). Homosisteinin de oksidatif stres yoluyla GDM'ye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Beta hücrelerinin küçük miktarlarda bile homosisteine maruz kalması, disfonksiyon ve bozulmuş insülin sekresyonuna yol açar (139). Folik asit, B2, B6 ve B12 gibi B vitaminleri homosistein homeostazı için gereklidir ve bu mikro besin maddelerinin eksiklikleri veya dengesizliklerinin neden GDM ile ilişkilendirildiğinin bir nedeni olabilir (140).

Plasenta:

Plasenta, gebelik sırasında hormonlar ve sitokinler salgılayarak insülin direncine katkıda bulunur. Anne ve fetüs ortamları arasındaki bariyer olarak, plasenta da GDM sırasında hiperglisemiye ve bunun sonuçlarına maruz kalır. Bu durum, glukoz, amino asitler ve lipidlerin plasenta üzerinden taşınmasını etkileyebilir.

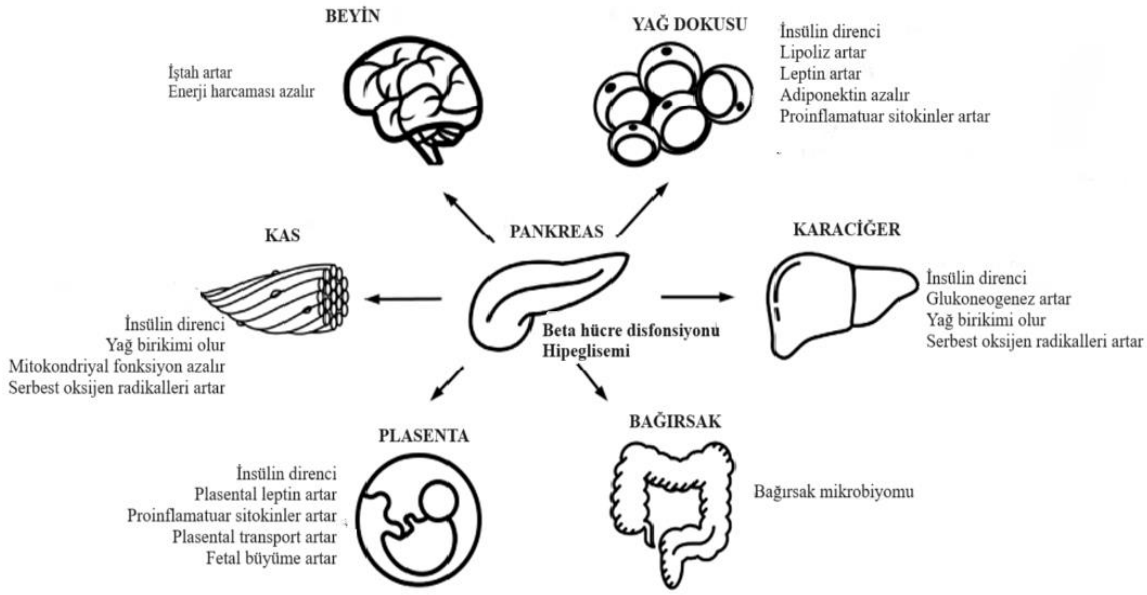
Glukoz, fetüs ve plasenta için birincil enerji kaynağıdır ve bu nedenle her zaman hazır bulunmalıdır. Bu nedenle, glukozun plasental taşınması için insüline gerek yoktur. Bunun yerine, glukoz taşıması GLUT1 aracılığıyla, taşıyıcı aracılı sodyum bağımsız difüzyonla gerçekleşir (141). Ancak, plasentada yine de insülin

reseptörü vardır ve insülin sinyali plasental glukoz metabolizmasını etkileyebilir (142). Plasentanın glukoz alımına olan duyarlılığı, onu anne hiperglisemisine karşı özellikle hassas hale getirir ve bu doğrudan artan fetal büyüme ve makrozomiye katkıda bulunur.

Amino asitlerin plasenta üzerinden taşınması da fetal büyümenin önemli bir belirleyicisidir. Değişen amino asit taşınması, aşırı protein alımının GDM'ye katkıda bulunmasının bir mekanizması olabilir.

Son olarak, GDM geleneksel olarak hiperglisemi hastalığı olarak tanımlansa da obezite ile ilişkili GDM'nin artışı, GDM'de hiperlipideminin rolüne daha fazla odaklanılmasını sağlamıştır. GDM'de plasental gen ekspresyonu değişikliklerinin çoğunluğu glikoz yollarına (%9) kıyasla lipid yollarında (%67) meydana gelir (143).

GDM'nin patofizyolojisinin özet bir diyagramı **Şekil 5**'te sunulmuştur.



Şekil 5. GDM patofizyolojisinde rol oynayan organlar

2.1.9. Tarama ve Tanı

GDM'nin tanı ve müdahale için tarama yöntemi zamanlaması ve optimal eşik değerleri konusunda uluslararası bir görüş birliği yoktur.

World Health Organization (WHO):

1999 yılında GDM tanısı için kriterler tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır (144). Bunlar şunları içerir:

- GDM, hamilelik sırasında başlayan veya ilk kez hamilelik sırasında fark edilen, değişken şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan bir karbonhidrat intoleransıdır.
- Birinci trimesterde ve ikinci trimesterin başlarında açlık ve tokluk glukoz konsantrasyonları normal olarak hamile olmayan kadınlara göre daha düşüktür. Gebeliğin bu dönemindeki yüksek açlık veya tokluk plazma glukoz düzeyleri, gebelikten önce ortaya çıkan DM' nin varlığını iyi bir şekilde yansıtabilir.
- GDM testi genellikle 24-28. gebelik haftaları arasında yapılır.
- GDM'nin mevcut olup olmadığını belirlemek için standart bir OGTT, 8-14 saatlik gece açlığından sonra 250-300 ml suda 75 g glukoz ile yapılmalıdır. Plazma glukozu, açlık ve iki saat sonra ölçülür, 2 saatlik bir venöz plazma glukoz eşiği ≥140 mg/dl (7.8 mmol/l) olanlar GDM olarak sınıflandırılır. Bu yöntem, iki aşamalı prosedürden daha basit olduğu için özellikle gelişmekte olan ülkelerde popüler hale gelmiştir (144).

DIPSI (Diabetes in Pregnancy Study Group India):

Hindistan'da basit, uygulanabilir ve tek adımlı bir evrensel tarama yöntemi, gebelik sırasında glukoz intoleransı riski on bir kat artmış olan Hint kadınlarında uygundur. Kafkas kadınlarla ve Güney Asya ülkelerindeki etnik gruplarla karşılaştırıldığında Hintli kadınlarda GDM sıklığı yüksektir (145).

Seshiah ve arkadaşları, son öğünden bağımsız olarak DIPSI'yi tek aşamalı bir prosedür olarak önermiştir. Antenatal polikliniğe gelen hamile kadınlara 250-300 ml suda 75 g glukoz verilmiş ve plazma glukozu 2 saat sonra ölçülmüştür. 2.saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dl GDM olarak kabul edilmiştir (146). Ancak, bu eşik değeri advers perinatal sonuçlarla ilişkilendirmek için test edilmemiştir. ≥ 200 mg/dl değeri DM

olarak ve ≥ 120 mg/dl değeri ise azalmış gestasyonel glukoz toleransı (DGGT) olarak önerilmiştir (**Tablo 4**).

Tablo 4. GDMde DIPSI kriterleri (75 gr OGTT ile)

Kriter	Gebelikte	Gebelik dışında
2. saat ≥ 200 mg/dl	Diyabetes mellitus	Diyabetes mellitus
2. saat ≥ 140 mg/dl	GDM	IGT*
2. saat ≥ 120 mg/dl	DGGT**	

*IGT: Bozulmuş glukoz toleransı **DGGT: azalmış gestasyonel glukoz toleransı

OGTT için açlık gerektirmeyen durumların gerekçesi**:** Normal kadınlarda yeterli ve hızlı insülin yanıtı, glukoz yüklemesine rağmen öglisemik durumu korurken, GDM'li kadınlar, bozulmuş insülin salgılanması nedeniyle glukoz yüklemesine karşı glisemik seviyelerinde artış yaşar (147). Avantajları arasında GDM taraması ve tanısı için tek aşamalı olması, tanı için ikinci ziyaretin gerekmemesi, günlük rutini en az şekilde etkilemesi ve ekonomik olması yer alır.

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği (IADPSG) Kriterleri:

2008 yılında uluslararası çok merkezli bir kohort çalışması yapıldı. Bu çalışma, 25.505 gebelik takibine giren kadını içeriyordu ve bu kadınlar 2 saatlik 75g OGTT ile test edildi ve gebelik boyunca birincil ve ikincil sonuçları belirlemek için takip edildi (HAPO çalışması). Çalışma, plazma glukoz seviyeleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki olduğunu gösterdi (148).

IADPSG uzlaşma paneli, HAPO ve maternal glisemi ve perinatal ve uzun dönem sonuçlarla ilişkili diğer çalışmaların sonuçlarını inceledikten sonra GDM tanısı için en sık kullanılan kılavuzları önerdi.

IADPSG kriterlerine göre OGTT, 24-28 haftalık dönemde açlık durumunda 75 g glukoz kullanılarak yapılır ve GDM tanısı, açlık ≥ 92 mg/dl (≥ 5.1 mmol/l) veya 1 saatte ≥ 180 mg/dl (≥ 10 mmol/l) veya 2 saatte ≥ 153 mg/dl (≥ 8.5 mmol/l)

kesimlerinden herhangi birinin karşılandığı durumlarda konur (149). GDM tanısı için kriterler **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kılavuzlara göre glukoz değerleri ile GDM tanı kriterleri

Kılavuzlar	Açlık plazma glukozu mg/dl (mmol/l)	Glukoz tarama testi	1. saat plazma glukozu mg/dl (mmol/l)	2. saat plazma glukozu mg/dl (mmol/l)	3. saat plazma glukozu mg/dl (mmol/l)
WHO 1999*	≥ 126 (7.0)	75 gr OGTT	Gerekli değil	≥ 140 (7.8)	Gerekli değil
ACOG**	≥ 95 (5.3)	100 gr OGTT	≥ 180 (10.0)	≥ 155 (8.6)	≥ 140 (7.8)
Canadian Diabetes Association**	≥ 95 (5.3)	75 gr OGTT	≥ 191 (10.6)	≥ 160 (8.9)	Gerekli değil
IADPSG*	≥ 92 (5.1)	75 gr OGTT	≥ 180 (10.0)	≥ 153 (8.5)	Gerekli değil
DIPSI*	Gerekli değil	75 gr OGTT	Gerekli değil	≥ 140 (7.8)	Gerekli değil

*Tanı için bir değer yeterli **Tanı için iki veya daha fazla değer gerekli

Bu kriterler, WHO ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından onaylandı, ancak Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) benimsemek için daha fazla kanıt gerektiğini belirtti. 2014 NIH raporunu takiben ADA ya tek adımlı IADPSG veya iki adımlı prosedür olmak üzere iki seçenek sunmuştur.

Amerikan Diyabet Derneği (ADA), 2015 Kriterleri:

Önceden diyabeti olmayan kadınlarda GDM tanısı için ADA tarafından önerilen iki yöntem (150),

"Tek adım" prosedür: ≥ 8 saatlik gece açlığı sonrasında sabah OGTT yapılır; 75g OGTT ile plazma glukozu ölçümü açken, 1.saat ve 2.saat ölçümlerle, önceden mevcut diyabeti olmayan kadınlarda 24-28 haftada gerçekleştirilir. Eğer plazma glukozu değerleri aşağıda belirtilen değerlere eşit veya yüksekse GDM tanısı konur:

- Açlık serum glukozu 92mg/dl (5.1mmol/l)
- 1.saat glukozu 180mg/dl (10.0mmol/l)
- 2.saat glukozu 153mg/dl (8.5mmol/l)

"İki adımlı" prosedür: Birinci adım, önceden diyabeti olmayan kadınlarda 24-28. haftalarda son yemekten bağımsız olarak 50 gram glukoz yükleme testinin yapılması, eğer yüklemeden 1 saat sonra plazma glukozu ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) ise 100 g OGTT'ye geçilir. Hasta açken gerçekleştirilen ikinci adım GDM tanısı, iki veya daha fazla plazma glukoz düzeyi aşağıda belirtilen değerlere eşit veya yüksekse konulur:

- Açlık serum glukozu 95 mg/dl veya 105 mg/dl (5.5/5.8 mmol/l)
- 1.saat glukozu 180 mg/dl veya 190 mg/dl (10.0 / 10.6 mmol/l)
- 2.saat glukozu 155 mg/dl veya 165mg/dl (8.6 / 9.2 mmol/l)
- 3.saat glukozu 140 mg/dl veya 145 mg/dl (7.8 /8.0 mmol/l)

Gebelik diyabeti taraması ve tanısı için mevcut ADA yönergeleri, yüksek riskli kadınlar için seçici taramayı önerirken, ACOG yönergeleri evrensel taramayı tavsiye eder ve The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) yönergeleri Güney Asya kökenli tüm kadınların tamamının taranmasını önerir.

IADPSG kriterlerinin kullanımı, GDM prevalansını %35,5'e yükseltti. Ayrıca, gebelik sonuçlarında önemli bir iyileşme sağlandı ve maliyet etkinliği arttı (151). IADPSG kriterlerinin GDM tanısında dezavantajları, teşhis için belirlenen eşik değerinin üzerinde tek bir glukoz değerine dayanmasıdır; bu durum, Carpenter ve Coustan kriterleri ile karşılaştırıldığında daha fazla yanlış pozitif GDM vakasına neden olabilir çünkü Carpenter ve Coustan kriterleri, teşhis için eşik değerin üzerinde 2 veya daha fazla glukoz değeri gerektirir.

IADPSG eşik değerine göre, herhangi iki glukoz değeri de eşik değerinin üzerinde alındığında sadece %9,3'ü GDM olarak tanımlandı. Bu, tek bir değer kullanılarak %42 oranında tanı konulan kadın sayısının dört kat azalmasına neden oldu (152). IADPSG kriterlerinin en büyük eleştirilerinden biri, oldukça düşük bir açlık plazma glukoz eşik değeri kullanmasıdır.

1999 WHO kriterlerinde, açlık plazma glukoz seviyesi ≥ 7.0 mmol/l olması evrensel olarak çok yüksek kabul edilmektedir, bu durum bazı grupların sadece 2 saatlik plazma glukoz ölçümünü açlık plazma glukoz olmadan kullanmalarına, diğerlerinin ise her iki ölçümü de kullanmalarına yol açmıştır. WHO kriterlerini güncelleme ihtiyacı doğmuştur (144). WHO 2013 tanı kriterlerinde, 75 g glukoz yüklemesinden sonra aşağıdaki anormalliklerden biri veya daha fazlası karşılanırsa gebeliğin herhangi bir döneminde GDM tanısı konulmalıdır: açlık plazma glukozu 5.1 – 6.9 mmol/l (92 – 125 mg/dl), bir saatlik plazma glukozu ≥ 10.0 mmol/l (180 mg/dl), 2 saatlik glukoz 8.5 -11 mmol/l (153-199 mg/dl) (153)."

GDM Tarama ve Teşhisi için 2015 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Kılavuzları

Sağlıklı bir popülasyonda risk faktörlerini kullanarak GDM riski değerlendirilir. Eğer önceki gebeliklerinde GDM varsa en kısa sürede 75g OGTT yapılır, negatifse 24-28. haftalarda tekrarlanır. Diğer risk faktörlerini taşıyan kadınlara ise 24-28. haftalarda 75 gr glukoz yüklemesi ile 2 saatlik OGTT ile tarama yapılır (154).

GDM gelişme riskini değerlendirmek amacıyla açlık plazma glikozu, rastgele kan şekeri, HbA1C, glukoz yükleme testi veya glikoz için idrar analizi kullanılmamalı.

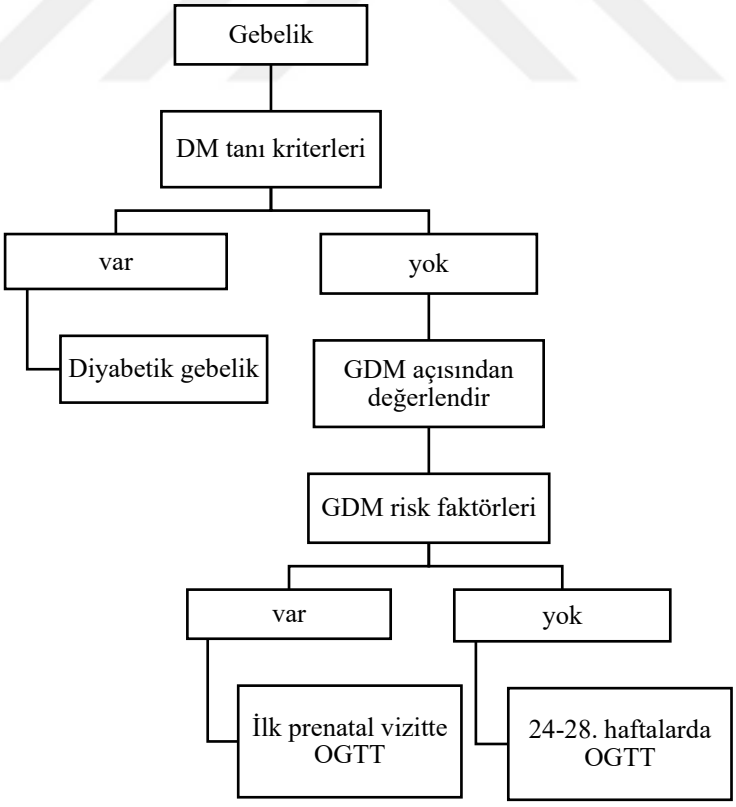
Gebelikte idrar tahlilinde bir kez 2+ veya daha fazla ya da iki veya daha fazla kez 1+ veya üzerinde olan glikozüri, GDM'yi dışlamak için daha fazla test gerektirir.

GDM tanısı, kadının açlık plazma glukoz düzeyinin 5,6 mmol/l veya üzerinde olması veya 2 saatlik plazma glukoz düzeyinin 7,8 mmol/l veya üzerinde olması durumunda konulur.

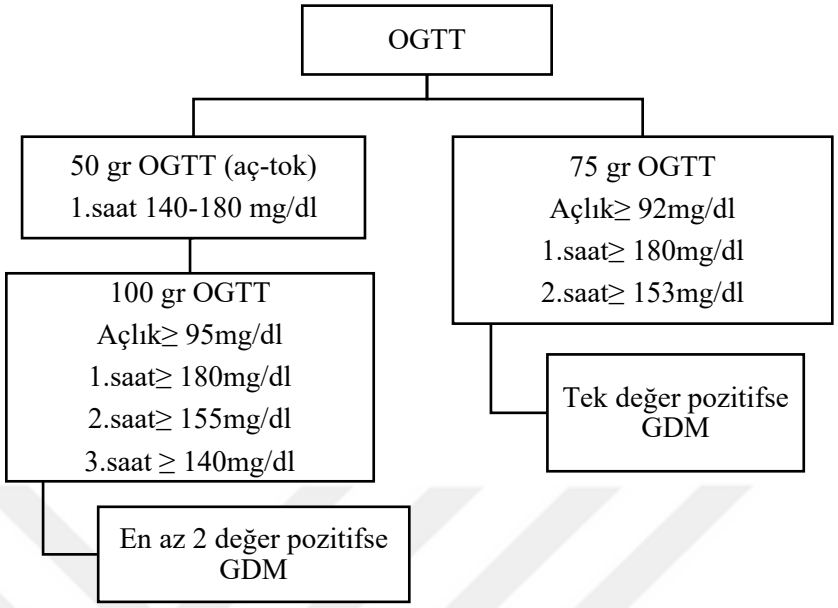
Uluslararası standardizasyon sağlamak için, 75g glukoz kullanarak tek adımlı açlık OGTT yapılması ve IADPSG kriterlerinin uygulanması önerilmektedir ve iki adımlı prosedür alternatif bir yöntem olarak düşünülmelidir (155). IADPSG kriterleri, sonuçlara dayalı tek kriter olup, GDM'yi daha erken teşhis ve tedavi etme yeteneğine sahiptir, böylece GDM ile ilişkili fetal ve maternal komplikasyonları azaltır. Bu tek aşamalı yöntem, uygulanmasının basitliği, hasta dostu olması, doğru tanı ve uluslararası görüş birliğine yakınlık açısından avantajlara sahiptir.

Ülkemizde Türkiye Diyabet Vakfı'na ait 2019 kılavuzundaki tarama ve tanı testleri **Tablo 6** ve **Tablo 7**'de gösterilmektedir.

Tablo 6. TÜRKDİAB 2019'a göre GDM tanısal yaklaşım tablosu



Tablo 7. TÜRKDİAB 2019'a göre OGTT



2.1.10. Tedavi

Kanıtlar, GDM taramasının ve tedavisinin perinatal morbiditenin azalmasına ve doğum sonrası sonuçların iyileşmesine yol açtığını göstermektedir (156). Diğer diyabet türlerinde olduğu gibi GDM yönetiminin temel taşı glisemik kontroldür (157). Glisemik kontrolün GDM'li hamile kadınlarda olumsuz sonuçları azalttığı gösterilmiştir (158, 159).

Kan Şekeri Takibi:

GDM teşhisi aldıktan sonra, hastalar kan glukozunu izlemeye başlamalıdır; başlangıçta açlık seviyeleri ve yemekten bir veya iki saat sonraki seviyeler izlenmelidir.

Bir saatlik ve iki saatlik postprandial izlem arasında üstünlük gösteren herhangi bir veri bulunmamaktadır, bu nedenle her ikisi de kabul edilebilir. Diyet ve egzersizle iyi kontrol edilen GDM olan kadınlar için daha az yoğun glukoz izleme uygundur. (160, 161)

Önerilen glisemik kontrol seviyelerine ulaşmak mümkün olmasa bile, herhangi bir iyileşme faydalı olabilir, çünkü perinatal komplikasyonlar artan serum glukoz değerleri ile bağlantılıdır (159, 162). Bununla birlikte, glisemik kontrolün faydalarına rağmen, çalışmalar çok düşük hedef glukoz değerlerinin (<87 mg/dl) intrauterin fetal büyüme geriliği oranlarını artırdığını göstermiştir (158).

İnsüline ihtiyaç duyan hastalarda glukoz takibi için ideal sıklık belirlenmemiştir. Yaygın uygulamada, hastalar genellikle gün içinde dört kez glukoz seviyelerini kontrol ederler (163). Postprandiyal glukoz seviyeleri, açlık glukoz seviyelerine tercih edilir çünkü makrozomi ile daha güçlü bir ilişkisi vardır (164). Yemek sonrası glukoz seviyelerine dayalı insülin dozu ayarlamaları, preprandiyal seviyelere göre, glisemik kontrolün iyileşmesi ve hem maternal hem de fetal olumsuz sonuçların azalması ile ilişkilendirilmiştir (165).

Diyetle kontrol edilen GDM'li kadınlar için izleme sıklığına dair klinik kılavuzlar veya kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu durumda genel uygulama, haftada en az iki gün, günde dört kez seviyeleri kontrol etmeyi içerir (163). Bir hafta boyunca iki değer sınırları aşarsa, farmakoterapi önerilir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri:

Gestasyonel diyabeti olan kadınlar için ilk tedavi yönetimi, sıklıkla tıbbi beslenme tedavisi olarak adlandırılan diyet değişikliğidir. Kanıtlar, beslenme terapisinin gebelik ve perinatal komplikasyonları azaltmada ve glisemik kontrol sağlamada etkili olduğunu göstermektedir (166).

Karbonhidrat alımı, ADA önerilerine göre, toplam kalori alımının yaklaşık %40'ını oluşturmalı ve düşük glisemik indeks değerlerine sahip gıdalardan seçilmelidir (167).

GDM'li kadınların %75-80'i kalori dağılımı yönergelerini takip ederek öglisemik hale gelir. Kalori kısıtlamasına dikkatli yaklaşılmalıdır, çünkü çalışmalar yüksek maternal keton seviyelerinin bozulmuş psikomotor gelişimle ilişkili olduğunu göstermektedir (168).

Tek başına diyetle karşılaştırıldığında, bir çalışmada diyet değişiklikleriyle birlikte egzersizin daha iyi glisemik kontrol sağladığı bulunmuştur (169).

GDM yönetiminde egzersizin faydalarına dair mevcut kanıtlara dayanarak, ADA, tıbbi veya obstetrik komplikasyonları olmayan kadınlar için orta düzeyde egzersiz programlarını önermektedir (170). Bununla birlikte, glisemik kontrolü sağlamak için egzersiz rejimlerinin nasıl uygulanacağına ilişkin özel bir kılavuz yoktur. Genel nüfus için uzmanlar genellikle haftada 3 veya daha fazla kez yaklaşık 30 dakika egzersiz yapmayı önermektedir (171).

Oral Tedaviler:

Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen yüksek kan şekeri düzeyi, farmakolojik tedavi için bir endikasyondur. Her ne kadar insülin, kontrol edilemeyen GDM'li kadınlar için tarihsel olarak standart tedavi olsa da oral ilaçlar da artık birinci basamak tedaviler için uygundur. Oral ilaç seçenekleri arasında metformin (glukofaj) ve gliburid yer alır. Ne gliburid ne de metformin GDM tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmamış olsa da her ikisi de gebelik kategorisi B'dir. Bununla birlikte, intrauterin maruziyetin çocuklar üzerindeki uzun vadeli metabolik etkilerine ilişkin veriler sınırlıdır. Klinisyenler, hastalara bu ilaçlar için uzun vadeli güvenlik verilerinin bulunmadığı konusunda danışmanlık yapmayı düşünebilir. Başlangıçta oral ilaçlarla tedavi edilen kadınların %15 ila %40'ı sonunda insüline ihtiyaç duyar.

a. Gliburid:

GDM yönetiminde kullanılan iki oral hipoglisemik ilaçtan biri olan gliburid, temel olarak pankreas tarafından insülin salınımını artırmak amacıyla kullanılır. İnsülin alamayan veya isteksiz olan kadınlar için bir alternatif olarak veya bazı durumlarda birinci basamak farmakolojik tedavi olarak kullanılabilir.

GDM'li kadınlar için gliburidin etkinliği ve güvenliği konusunda birçok çalışma destek sağlasa da ACOG ve ADA kılavuzları, daha büyük randomize kontrollü çalışmaların tamamlanmasına kadar kullanımını önermemektedir (171, 172). Bununla

birlikte, ACOG tarafından yapılan bir anket, Amerikalı uzmanların %13'ünün GDM'li kadınlarda birinci basamak farmakolojik ajan olarak gliburid reçete ettiğini ortaya koymuştur (173).

b. Metformin:

Metformin, GDM tedavisinde insülinin yerini alabileceği düşünülen başka bir oral hipoglisemik ajandır. GDM olan kadınları içeren randomize kontrollü bir çalışmada, tek başına veya insülin ile metformin kullanımı, tek başına insüline kıyasla artmış perinatal komplikasyonlarla ilişkilendirilmemiştir (174). Aynı zamanda, 2013 tarihli bir meta-analiz, metforminin glisemik kontrol ve neonatal sonuçlar açısından insüline benzer olduğunu göstermiştir (175). Başka bir yakın tarihli çalışmada, metformin kullanımı, MNT (medical nutrition therapy) ve insülin kullanımına kıyasla benzer olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiş ve anne veya yenidoğan komplikasyonları riskinde artışla ilişkilendirilmemiştir (176).

İnsülin:

Gestasyonel diyabetli hastalarda egzersiz ve diyete rağmen glisemik kontrol sağlanamıyor, hedef kan glukozu elde edilemiyorsa farmakolojik ajan veya insüline geçilmesi önerilir. Bu popülasyonun sıklığı gestasyonel diyabetli hastaların %15'idir. İnsülin tedavisi başlangıcındaki glukoz sınırları tam net değildir fakat 29-30. gebelik haftalarında fetal abdominal çevrenin 70 persentilin üstüne çıkması tedaviye başlangıç aşaması olarak kullanılabilecek bir kriterdir (177, 178). İnsülin büyük bir molekül olduğu için plasentadan geçmez, fetüsü etkilemeden annede iyi bir metabolik kontrol sağlar. Gebelikte başlanacak insülin genelde orta etkili NPH (Nötral Protamin Hagedorn), kısa etkili regüler insülin, uzun etkili insülin detemir, hızlı etkili insülin aspart ve lisprodur. Uzun etkili glarjinin henüz randomize kontrollü bir çalışması olmadığı için henüz güvenle kulllanılamamaktadır(179-181). İnsülin dozu kullanımı ve ayarlaması şu şekilde yapılmaktadır;

- Tedaviye başlatan faktör açlık kan glukozu yüksekliği ise 0,2 ünite/kg dozuyla orta etkili NPH ile başlanmalıdır, dozlar gece yatmadan önce alınmalıdır.

- Eğer tokluk kan glukoz yüksekliği mevcutsa hızlı etkili insülin aspart veya lispro ile başlanmalı ve her öğün öncesi, her 10 gr karbonhidrat için 1,5 ünite insülin verilmelidir.
- Her iki glukoz değerinin yüksek olduğu durumlarda orta- uzun etkililerle kısa etkililerin kombinasyonları yapılarak tedavi rejimi ayarlanmalıdır.
- Gebelik haftası ilerledikçe insülin ihtiyacı artacaktır. Bunun da sebebi insülin direncinin artmasıdır.
- Genellikle başlangıç dozu 0,7 ü/kg (12. gebelik haftası ve öncesi pregestasyonel diyabetiklerde)
- 13-26. haftalarda 0,8 ü/kg
- 26-36. haftalarda 0,9 ü/kg
- 36 haftanın üstünde 1 ü/kg önerilmektedir. Bu değer obezlerde 1,5-2 ü/kg'a çıkabilir.
- Sabah öğün öncesi toplam dozun 2/3'ü verilmelidir. Bu dozun da 2/3'ü orta etkili, 1/3'ü regüler olmalıdır.

Fetal Değerlendirme:

Gebelik diyabeti (GDM) ile komplike olan gebeliklerde fetal takip için optimal yaklaşım konusunda bir görüş birliği yoktur. İlaç kullanmadan iyi kontrol edilen GDM'li kadınlarda antenatal testler faydalı değildir (182), çünkü bu popülasyonda ölü doğum riski artmaz (183). Antenatal testler genellikle GDM için ilaç gereksinimi olan kadınlarda yapılır ancak bu uygulamayı destekleyen veriler eski gözlemsel çalışmalarla sınırlıdır.

Bazı doktorlar, GDM'li hastalarda fetal büyümeyi izlemek için en az dört hafta arayla seri ultrasonografi yapar. Birkaç küçük çalışma, hızlı fetal büyüme gösteren kadınlarda daha sıkı glisemik kontrol uygulamanın gebelik yaşına göre büyük bebeklerin görülme sıklığının daha düşük olmasını sağlayabileceğini bulmuştur (184). Ancak GDM yönetiminde rutin ultrasonografi kullanımının önerilebilmesi için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır, özellikle üçüncü trimester ultrasonografisinin sezaryen doğum için bağımsız bir risk faktörü olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (185).

Bazı doktorlar, gebeliğin sonuna doğru fetal makrozomi riskini değerlendirmek için ultrasonografi yaparlar. Ancak ultrasonografi ile tahmin edilen fetal ağırlığı 4,000 g'dan büyük olan bebeklerin gerçek ağırlığını sınırlı bir şekilde tahmin eder (186). 4,000 g'dan daha ağır olan fetüslerde, klinik tahminler ultrasonografi ile makrozominin tahmininde benzer sonuçlar verir ve doğum yapmış kadınların bebeklerinin boyut tahminleri ile karşılaştırılabilir (187). ACOG, klinisyenlerin GDM'li hastalarda fetal büyümeyi üçüncü trimesterde değerlendirmelerini önermektedir ve ultrasonografi veya klinik muayenenin uygun olduğunu belirtmektedir (162).

Doğum Zamanlaması ve Yönetimi:

GDM komplikasyonlu gebeliklerde doğumun optimal zamanlaması belirsizdir. Erken term doğumla ilişkilendirilen neonatal riskler göz önüne alındığında, glisemik kontrol ilaç kullanımına rağmen kötü ise veya başka bir doğum endikasyonu varsa, 39 haftadan önce doğum indüksiyonu yapılmalıdır (162, 188). Sınırlı kanıtlar, GDM'li kadınların 39 haftada indüksiyonun, daha fazla bekleyen yönetimle karşılaştırıldığında makrozomi ve omuz distosisi riskini azalttığını (189) ancak sezaryen doğum riskini artırmadığını göstermektedir (190). 39 haftadan sonrayı bekleyen yönetim, ölü doğum riskini artırmıştır ancak mutlak risk düşüktür (10,000 doğumda 5.7) (191). ACOG, GDM'li hastalar için ideal doğum zamanlaması konusunda kanıta dayalı bir öneri yapmamış olsa da birçok doktor özellikle doğum riskleri olan hastalar için 39 ile 40 hafta arasında indüksiyon önermektedir.

GDM'li ve tahmini fetal ağırlığı 4,500 g üzerinde olan kadınlar için, planlı sezaryen doğum, vajinal doğumla karşılaştırıldığında kalıcı brakiyal pleksus yaralanması riskini azaltır (192).

İntrapartum ve Postpartum Yönetim:

Doğum sırasında öglisemi sağlamak, neonatal hipoglisemi ve asidoz riskini en aza indirebilir (193). Diyetle kontrol edilen GDM'li kadınlar nadiren doğum sırasında insülin gerektirir (194). İnsülin alan kadınların kan şekeri yönetimini rehberleyen

çeşitli protokoller mevcuttur ancak genel olarak aktif doğum sırasında her bir ila iki saatte bir glukoz düzeyleri izlenmeli ve glukoz seviyelerini 70 ila 110 mg/dL arasında tutmak için ihtiyaca göre %5 dekstroz veya insülin infüze edilmelidir (193). GDM'li kadınların doğum yaptıkları gün normal dozunun yarısını kullanmaları mantıklı olabilir. Klinisyenler, doğum anında omuz distosisini yönetmek için hazırlıklı olmalı ve operatif vajinal doğumu düşünürken dikkatli olmalıdır.

GDM'li kadınlar doğum sonrası hemen oral ajanlara veya insüline ihtiyaç duymazlar. Taburcu öncesi açlık glukoz değerlerinin normal olduğu doğrulanması mantıklıdır. Ancak kısa ve uzun vadeli takip önemlidir. GDM'li kadınlar doğum sonrası 6 ila 12 haftada açlık glukoz ölçümü veya 75 g iki saatlik glukoz tolerans testi ile taranmalıdır; GDM'li kadınların %36'sında kalıcı olarak anormal glukoz toleransı olabilir (160, 195). GDM, tip 2 DM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. GDM öyküsü olan kadınlar diyabet üç yılda bir taranmalıdır (161).

2.2. PİGMENT EPİTHELİUM-DERIVED FAKTÖR

Pigment epitelinden türetilmiş faktör (PEDF), kromozom 17p13.1 üzerinde yer alan serin proteaz inhibitörü (serpin) süpergen ailesine ait 50-kDa'lık bir glikoproteindir (1). İlk kez insan fetal retinal pigment epiteli ortamından ekstrakte edilen pleiotropik bir protein olarak bilinir (196). Dolaşımdaki PEDF'nin üretiminden esas olarak karaciğer ve yağ dokusu sorumludur; ancak incelenen çoğu dokuda eksprese edilir (197). Li ve diğerleri. 24-32. gebelik haftalarında ölçülen serum PEDF'nin, GDM'li gebe kadınlarda GDM olmayanlara kıyasla yüksek olduğunu gösterdi; bu muhtemelen GDM'nin tip 2 diyabet gelişimini öngörmede erken tespit belirtecidir (198). Ayrıca hamile kadınlardaki tek değişkenli korelasyon verileri, serum PEDF düzeyinin açlık glukozu ve insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (198). PEDF sadece insülin duyarlılığı ve diyabetle değil aynı zamanda komplikasyonlarıyla da ilişkilidir (199, 200, 201). PEDF'nin tip 2 diyabette, polikistik over sendromunda ve metabolik sendromda yükseldiği bulunmuştur ancak PEDF'nin diyabetteki rolü iyi anlaşılmamıştır ve daha fazla araştırılması gerekmektedir (2-5). Bazı yazarlar PEDF-

adipoz trigliserit lipaz (ATGL) etkileşimindeki düzensizliğin serumdaki PEDF seviyesinin yükselmesiyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. ATGL, aynı zamanda lipit homeostazisi lipazı ve varsayılan PEDF reseptörü için çok önemlidir (202, 203). Literatürde insülin direncinin ve yüksek PEDF konsantrasyonunun obeziteye bağlı olduğu belirtilmektedir (2, 204, 205). Günümüzde yağ dokusunun sadece trigliseritler için bir depolama alanı değil, aynı zamanda önemli bir endokrin organ olduğu da açıktır. Adipositler adipokinleri serbest bırakır ve kronik düşük dereceli inflamasyon durumuna katkıda bulunur. Yağ dokusundaki PEDF ekspresyonu, farelerde obezite ve insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterir. Obezitenin hiperinsülinemi ile kombinasyonunun PEDF serum konsantrasyonunun artmasına yol açması kuvvetle muhtemeldir (206). PEDF'nin insülin direncini nasıl tetiklediğinin mekanizmaları iyi anlaşılmamıştır. İnsülin direncine katkıda bulunan faktörlerden biri inflamasyondur. PEDF, çeşitli hücre tiplerinde proinflamatuar eylemlerle karakterize edilir (207).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Helsinki Deklerasyon İlkeleri'ne uygun olarak gerçekleştirilen çalışmamız T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Klinik Arştırmalar Etik Kurulu'nun 19/03/2024 tarihli toplantısında (Sayı: E-96317027-514.10-239264805) etik kurul onayını alarak başlamıştır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen 18-45 yaş aralığında, tek basamaklı tanı kriterlerine göre 24-28. haftalarında 75 gr OGTT yapılarak Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı almış gönüllü 86 gebe ve kontrol grubu olarak GDM tanısı almamış sağlıklı gönüllü 86 gebe çalışma hakkında bilgilendirilerek ve onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

- Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1) 24-41 gebelik haftasında olma

2) ACOG kriterlerine göre GDM tanısı almış olması

3) Kontrol grubu olarak da ACOG kriterlerine göre GDM tanısı almamış sağlıklı gebeler

4) 18-45 yaşları aralığında olunması

5) Yapılacak çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınarak çalışmayı kabul etmiş gebeler

- Çalışmaya almama ve araştırmadan çekilme kriterleri:

1) 24. gebelik haftası altında ve 41. gebelik haftası üstünde olan gebeler

2) Fetusta kromozomal ve konjenital anomali ön tanısı olan hastalar

3) 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük gebeler

4) Olgu kabulünde çalışmaya katılmayı reddeden olgular

5) Kan numunesi alımı, transferi ve saklanma koşulları uygun olmayan preparatlar

6) Pregestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı olanlar

7) Maternal kan glikoz seviyesini etkileyecek ilaç kullanımı (steroid vb.) ve ek hastalık varlığı (cushing sendromu, hipertiroidi, addison hastalığı, karaciğer/böbrek hastalıkları vb.)

8) Çoğul gebelikler

Olgulara ait demografik veriler (yaş, gravida, parite, obstetrik öyküsü), son adet tarihine (SAT) dayalı gebelik haftası gebeler sorgulanarak belirlendi. Hastaların vücut ağırlığı ve boyları ölçüldü. BMI belirlendi. GHT, preeklempsi gelişip gelişmediği, GDM tedavi protokolü uygulananların (diyet, medikal) tedavi protokolleri kaydedildi. Olguların HbA1c değer ölçümü için venöz kan alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. Sonucu hastane işletim sisteminden kontrol edilerek kaydedildi.

Hastaların hepsinden PEDF seviyeleri için 2 mL venöz kan, EDTA'lı biyokimya tüplerine alındı. 1000xg'de 15 dakika hastanemiz biyokimya laboratuvarında santrifüj edildi. Plazmalar eppendorf tüplere alınarak numaralandırıldı ve -80°C'de dondurularak saklandı. Yeterli örnek sayısına ulaşıldığında örnekler

SunRed Bio marka human pigment epithelium-derived factor (PEDF) ELISA kit (Katalog no: 201-12- 1635) kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği gibi biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Macos 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırılmalarda "Mann Whitney U-Testi" kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmanın bu bölümünde değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistiklere ve kurulan hipotezler doğrultusunda uygulanan analiz yöntemleri yer almaktadır.

Tablo 8. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	**n (%)**	**Ortalama ± SS**	**Medyan (Min-Max)**
Grup			
Sağlıklı	86 (50)		
GDM	86 (50)		
GDM tipi			
İnsülin	35 (40,7)		
Diyet	51 (59,3)		
Yaş (yıl)		30±6	29 (18-45)
Boy (cm)		161,5±6,3	160,5 (136-180)
Kilo (kg)		82,8±14,4	80,5 (55-123)
BMI (kg/m^2)		31,8±5,4	30,9 (21,5-48,7)

Çalışma kapsamında değerlendirmeye %50'i (86 kişi) sağlıklı gebe, %50'si de (86 kişi) GDM tanılı olmak üzere toplam 172 gebe hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özelliklerinin dağılımı Tablo 8'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; GDM tanılı gebelerin %40,7'sine (35 kişi) insülin, %59,3'üne (51 kişi) diyet önerilmiştir. Gebelerin yaşları 18-45 arasında değişirken, ortalama gebe yaşı 30, medyan gebe yaşı 29 idi.

Tablo 9. Hastaların Klinik Bulgularının Dağılımı

Değişkenler	Ortalama ± SS	Medyan (Min-Max)
Gravida	2,6±1,6	2 (1-9)
Parite	1,2±1,2	1 (0-4)
Gebelik haftası	38±2,6	38,4 (26,3-41)

Gebe bireylerin klinik bulgularının dağılımı **Tablo 9**'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gebelerin gebelik sayıları (gravida) 1-9 arasında değişirken ortalama gebelik sayısı 3, medyan gebelik sayısı 2 idi. Doğum sayıları (parite) ise 0-4 arasında değişirken ortalama ve medyan doğum sayıları ise birdi. Gebelik haftası 26,3-41 hafta arasında değişirken ortalama ve medyan gebelik haftası 38 bulunmuştur.

Tablo 10. Hastaların Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Ortalama ± SS	Medyan (Min-Max)
HbA1c	5,5±0,6	5,4 (4-8)
PEDF (ug/ml)	54,7±42,7	39 (2,7-234,2)

PEDF: Pigment epithelium-derived factor.

Gebe bireylerin laboratuvar ölçümlerinin dağılımı **Tablo 10**'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde, gebelerin HbA1c düzeyleri 4-8 arasında değişirken ortalama HbA1c düzeyi 5,5 medyan HbA1c düzeyleri ise 5,4 bulunmuştur. Gebelerin PEDF (Pigment epithelium-derived factor) düzeyleri 2,7-234,2 arasında değişirken ortalama PEDF düzeyi 54,7 medyan PEDF düzeyleri ise 39 bulunmuştur.

Tablo 11. Gebe Gruplarına Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=86)		GDM (n=86)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	**28±5**	**28 (19-38)**	**31±6**	**31 (18-45)**	**<0,001**
Boy (cm)	161±6,9	160,5 (136-175)	161,9±5,7	160,5 (150-180)	0,821
Kilo (kg)	**79±12,7**	**78 (59-120)**	**86,6±15,1**	**84 (55-123)**	**<0,001**
BMI (kg/m^2)	**30,6±5,2**	**29,9 (21,5-48,7)**	**33±5,3**	**32 (22,3-47,3)**	**0,001**

Gebe bireylerin tanı gruplarına göre demografik özelliklerinin dağılımı **Tablo 11**'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; GDM tanılı gebeler ile sağlık gebeler arasında demografik özelliklerden yaş, kilo ve BMI'da istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). GDM tanılı gebelerin yaş, kilo ve BMI ölçümlerinin sağlıklı gebelerden daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 12. Gebe Gruplarına Göre Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=86)		GDM (n=86)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Gravida	2,5±1,6	2 (1-6)	2,7±1,7	2 (1-9)	0,502
Parite	1,1±1,2	1 (0-4)	1,3±1,3	1 (0-4)	0,404
Gebelik haftası	**39,1±2**	**39 (26,3-41)**	**37±2,8**	**37,8 (28,3-41)**	**<0,001**

Gebe bireylerin tanı gruplarına göre klinik bulgularının dağılımı **Tablo 12**'de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında sadece gebelik haftasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Sağlıklı gebelerin gebelik haftası GDM tanılı gebelerden daha uzun olduğu görülmüştür. Gravida ve parite sayılarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 13. Gebe Gruplarına Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	Kontrol (n=86)		GDM (n=86)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
HbA1c	**5,3±0,3**	**5,3 (4-6,2)**	**5,8±0,7**	**5,7 (4,3-8)**	**<0,001**
PEDF (ug/ml)	55,3±48,4	37,9 (2,7-234,2)	54,2±36,3	39,3 (13,5-183,2)	0,355

Gebe bireylerin tanı gruplarına göre laboratuvar ölçümlerinin dağılımı **Tablo 13**'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında HbA1c ölçümünde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). GDM tanılı gebelerin HbA1c ölçümü sağlıklı gebelerin HbA1c ölçümünden daha yüksek bulunmuştur. Diğer ölçüm olan PEDF ölçümünde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 14. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Değişkenler	İnsülin (n=35)		Diyet (n=51)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	33±6	32 (23-45)	31±6	30 (18-43)	0,121
Boy (cm)	161,2±5,3	161 (150-173)	162,3±5,9	160 (152-180)	0,510
Kilo (kg)	88±16,2	86 (55-120)	85,6±14,3	83 (63-123)	0,474
BMI (kg/m^2)	33,8±5,6	32,8 (22,3-47,3)	32,5±5,2	31,6 (24,6-46,5)	0,190

GDM tanılı gebelerin GDM tiplerine göre demografik özelliklerinin dağılımı **Tablo 14**'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; GDM tanılı gebelerde GDM tipleri arasında demografik özelliklerde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 15. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Klinik Bulguların Dağılımı

Değişkenler	İnsülin (n=35)		Diyet (n=51)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
Gravida	3,1±1,9	3 (1-9)	2,4±1,4	2 (1-6)	0,082
Parite	1,5±1,4	1 (0-4)	1,1±1,2	1 (0-4)	0,110
Gebelik haftası	**36,4±2,9**	**37,1 (28,3-41)**	**37,4±2,6**	**38 (31,1-41)**	**0,042**

GDM tanılı gebelerin GDM tiplerine göre klinik bulguların dağılımı **Tablo 15**'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; GDM tanılı gebelerde GDM tipleri arasında sadece gebelik haftasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Diyet önerilen gebelerin gebelik haftası insülin verilenlere göre daha uzun olduğu görülmüştür. Gravida ve parite sayılarında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 16. GDM Tanılı Gebelerin GDM Tiplerine Göre Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

Değişkenler	İnsülin (n=35)		Diyet (n=51)		p-değeri
	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	Ortalama±SS	Medyan (Min-Max)	
HbA1c	5,9±0,8	5,8 (4,3-8)	5,7±0,5	5,6 (4,5-7,3)	0,369
PEDF (ug/ml)	53,8±36,6	39,3 (19,3-183,2)	54,4±36,4	39,2 (13,5-176)	0,954

GDM tanılı gebelerin GDM tiplerine göre laboratuvar ölçümlerinin dağılımı **Tablo 16**'da yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; gruplar arasında HbA1c ve PEDF ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmada 18-45 yaş aralığında ve gebeliğinin 24-41. haftaları arasındaki gebelerde; 24-28 haftalar arasında yapılan 75 gr OGTT ile GDM tanısı almış olan 86 gebe ile 86 sağlıklı gebenin serumlarında PEDF düzeylerini karşılaştırdık.

GDM grubu ile kontrol grubu arasındaki PEDF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

GDM grubu serum glukoz regülasyonu için diyet yapan grup ve insülin tedavisi alan grup olarak 2 subgruba ayrıldı ve subgruplar karşılaştırıldığında PEDF seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada, GDM olan veya olmayan 240 hamile kadında 24-32 hafta gebelik dönemindeki PEDF düzeyleri ölçülmüştür. GDM kadınlarında PEDF konsantrasyonu kontrol grubuna göre belirgin şekilde artmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma, GDM'li hamile kadınlarda serum PEDF seviyesini tespit eden ilk çalışmadır. Bu çalışmada GDM grubu ve kontrol grubundaki denekler arasında yaş, gebelik haftası ve BMI açısından önemli bir fark olmadığı görülmüş (198). Bizim çalışmamızda ise GDM'li gebelerin gebelik yaşı ve BMI değerlerinin sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Mou ve ark. yaptıkları çalışmada 40 GDM'li gebe kadın ve 40 sağlıklı gebe kadını çalışmaya dahil edip serum PEDF konsantrasyonunun GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek olduğunu belirlemiştir (208). Bu çalışmada GDM ve kontrol grupları arasında yaş, gebelik haftası, BMI ve HbA1c arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Özetle, GDM hastalarında serum PEDF konsantrasyonu daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise GDM'li gebelerin yaş, BMI ve HbA1c değerlerinin sağlıklı gebelere göre yüksek olduğu görüldü; sağlıklı gebelerin gebelik haftalarının ise GDM'li gebelere göre daha uzun olduğu görüldü.

Geça ve ark. yaptıkları çalışmada 172 gebe kadında serum PEDF konsantrasyonu ve hastaların klinik özelliklerini tespit etti. Bu çalışmada kontrol ve GDM grubundaki PEDF konsantrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

görülmedi (209). Çalışma grubu yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı gibi temel faktörler açısından farklılık göstermedi. Bizim çalışmamızda GDM'li gebelerin yaşı sağlıklı gebelere göre yüksek görüldü; gebelik sayısı ve doğum sayısı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Qi ve ark. yaptıkları çalışmada plazma PEDF düzeyleri normal gebelikte artmış, GDM'li kadınlarda ise daha yüksek bulunmuştur (210).

Li ve ark. yaptıkları çalışmada 240 hamile Çinli kadın çalışmaya dahil edilmiş olup ADA kriterlerine göre iki adımlı test ile GDM tanısı almış olan 120 gebe ile 120 sağlıklı gebenin kan örnekleri 24-32 gebelik hafta aralığında gece aç kaldıktan sonra sabah alınmış ve PEDF değerleri ölçülmüş olup GDM'li gebelerde yüksek tespit edilmiştir. Mou ve ark. Çin'de yaptıkları çalışmada ADA kriterlerine göre 75 gr OGTT ile GDM tanısı alan 40 gebe ile sağlıklı 40 gebe çalışmada yer almıştır. Bu gebelerden 24-32 gebelik haftası arasında gece 12 saat açlık sonrasında sabah kan örnekleri alınmış ve PEDF değerleri GDM tanılı gebelerde yüksek bulunmuştur. Gęca ve ark. Polonya'da yaptıkları çalışmada WHO tanı kriterlerine göre 75 gr OGTT ile GDM tanısı almış 118 gebe ve 54 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Bu çalışmadaki hastaların kan örnekleri üçüncü trimester döneminde sabah açlık durumunda alınmış olup PEDF değerleri ölçülmüş ve iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Burada bahsedilen üç çalışma göz önünde bulundurularak PEDF değerlerinin; etnik köken, gebelik haftası, tanı kriteri seçimi ve hasta sayısına bağlı değişebileceği düşünülmüştür. Bahsedilen üç çalışmada hastalardan kan örnekleri sabah açlığı gözetilerek alınmış olup çalışmamızda açlık-tokluk durumu gözetilmemiştir.

Tek merkezli olan bu çalışmada gruplardaki katılımcı sayısının az olması, serum PEDF düzeylerinin GDM tanısı almış gebelerde gebelik sürecinde sadece bir kez bakılmış olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

6. SONUÇ

Yapmış olduğumuz çalışmamız, GDM popülasyonunda PEDF düzeylerini inceleyen az sayıda çalışmadan biridir. Sonuçlarımıza göre, GDM tanısı konmuş gebeler ile sağlıklı gebeler arasında serum PEDF düzeylerinde belirgin bir fark gözlenmemiştir. Ancak GDM grubunda ileri maternal yaş, yüksek vücut BMI, kısa gebelik süresi ve yüksek HbA1c seviyeleri saptanmıştır. Bu bulgular, ileri multidisipliner prospektif klinik çalışmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki GDM grubu, kliniğimizde düzenli takip edilen ve kan şekeri kontrolü sağlanmış hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle, daha geniş kapsamlı ve yeni bir çalışmanın, takip edilmeyen veya kan şekeri kontrolü sağlanamayan GDM hastalarını da içeren şekilde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu tür çalışmalar, PEDF düzeyleri ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine anlamamıza yardımcı olabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Huang, N.; Zhang, X.; Jiang, Y.; Mei, H.; Zhang, L.; Zhang, Q.; Hu, J.; Chen, B. Increased levels of serum pigment epithelium-derived factor aggravate proteinuria via induction of podocyte actin rearrangement. Int. Urol. Nephrol. 2019, 51, 359–367.

2. Nakamura, K.; Yamagishi, S.; Adachi, H.; Kurita-Nakamura, Y.; Matsui, T.; Inoue, H. Serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) are positively associated with visceral adiposity in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2009, 25, 52–56.

3. Yang, S.; Li, Q.; Zhong, L.; Song, Y.; Tian, B.; Cheng, Q. Serum pigment epithelium-derived factor is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011, 96, 831–836.

4. Chen, C.; Tso, A.W.; Law, L.S.; Cheung, B.M.; Ong, K.L.; Wat, N.M. Plasma level of pigment epithelium-derived factor is independently associated with the development of the metabolic syndrome in Chinese men: A 10-year prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 5074–5081.

5. Jenkins, A.; Zhang, S.X.; Gosmanova, A.; Aston, C.; Dashti, A.; Baker, M.Z.; Lyons, T.; Ma, J.X. Increased serum pigment epithelium derived factor levels in Type 2 diabetes patients. Diabetes Res. Clin. Prac. 2008, 82, 5–7.

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

7. 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.

8. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. JAMA 1982; 248:949–52.

9. Hadden DR: Maternal blood glucose and the baby. The origins of the hyperglycaemia and pregnancy outcome study. The Scott-Heron Lecture at the Royal Victoria Hospital. Ulster Med J. 2001;70:119–135. 50.

10. Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. World J Diabetes. 2015 Mar 15;6(2):234-44.

11. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2022 Sep 26;43(5):763-793.

12. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? Am J Obstet Gynecol. 2011;204:479–487. 10.1373/clinchem.2013.203331. Epub 2013 Mar 27.

13. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. American journal of obstetrics and gynecology. 1973;116(7):895-900.

14. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. diabetes. 1979;28(12):1039-57.

15. Ferrara A, Hedderson MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. Diabetes Care. 01 Eylül 2002;25(9):1625-30.

16. Gabbe SG. Management of diabetes mellitus in pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1985;153(8):824-8.

17. Organization WH. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World health organization, 1999.

18. Seshiah V, Das A, Balaji V, Joshi SR, Parikh M, Gupta S. Gestational diabetes mellitusguidelines. JAPI. 2006;54(622).

19. Mishra S, Rao CR, Shetty A. Trends in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. Scientifica. 2016;2016.

20. Group HSCR. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010;117(5):575-84.

21. Zhu, Y. & Zhang, C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. Curr. Diab. Rep. 16, 7 (2016). This article provides a global review of the relationship between GDM and the risk of later maternal T2DM.

22. Gestational diabetes mellitus H. David McIntyre1*, Patrick Catalano2, Cuilin Zhang3, Gernot Desoye4, Elisabeth R. Mathiesen5 and Peter Damm6.

23. “Gestational Diabetes | ACOG.” Accessed September 18, 2023. https://www.acog.org/womens-health/faqs/gestational-diabetes.

24. Thorpe L, Berger D, Ellis J, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990–2001. Am J Public Health. 2005;95:1536.

25. Karaçam Z, Çelik D. The prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Turkey: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Apr;34(8):1331-1341.

26. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. Diabetes care. 2013;36(5):1209-14.

27. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EA, Jaddoe VW, Moll H, et al. Low-educated women have an increased risk of gestational diabetes mellitus: the Generation R Study. Acta Diabetol 2015; 52:445–52.

28. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. Acta Endocrinol (Copenh) 1954; 16: 330-342.

29. Ostlund I, Hanson U, Björklund A, Hjertberg R, Eva N, Nordlander E, Swahn ML, Wager J. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. Diabetes Care 2003; 26: 2107-2111.

30. Ong KK, Diderholm B, Salzano G, Wingate D, Hughes IA, MacDougall J, Acerini CL, Dunger DB. Pregnancy insulin, glucose, and BMI contribute to birth outcomes in nondiabetic mothers. Diabetes Care 2008; 31: 2193-2197.

31. Falavigna M, Schmidt MI, Trujillo J, Alves LF, Wendland ER, Torloni MR, Colagiuri S, Duncan BB. Effectiveness of gestational diabetes treatment: a systematic review with quality of evidence assessment. Diabetes Res Clin Pract 2012; 98: 396-405.

32. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010; 340: c1395.

33. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 2003; 102: 850-856.

34. Yogev Y, Langer O. Spontaneous preterm delivery and gestational diabetes: the impact of glycemic control. Arch Gynecol Obstet 2007; 276: 361-365.

35. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, Halliday HL, Hennis AJ, Liley H, Ng PC, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJ, Trimble ER. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. Pediatrics 2010; 126: e1545-e1552.

36. Hawdon JM. Babies born after diabetes in pregnancy: what are the short- and long-term risks and how can we minimise them? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25: 91-104.

37. Hay WW, Rozance PJ. Continuous glucose monitoring for diagnosis and treatment of neonatal hypoglycemia. J Pediatr 2010; 157: 180-182.

38. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. Semin Fetal Neonatal Med 2005; 10: 351-361.

39. Mitanchez D. Management of infants born to mothers with gestational diabetes. Paediatric environment. Diabetes Metab 2010; 36: 587-594.

40. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. Obstet Gynecol 1994; 83: 918-922.

41. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 249-254.

42. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358: 1991-2002.

43. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. Diabetes Metab 2010; 36: 617-627.

44. Al-Agha R, Kinsley BT, Finucane FM, Murray S, Daly S, Foley M, Smith SC, Firth RG. Caesarean section and macrosomia increase transient tachypnoea of the newborn in type 1 diabetes pregnancies. Diabetes Res Clin Pract 2010; 89: e46-e48.

45. Hay WW. Care of the infant of the diabetic mother. Curr Diab Rep 2012; 12: 4-15.

46. Veille JC, Sivakoff M, Hanson R, Fanaroff AA. Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers. Obstet Gynecol 1992; 79: 51-54.

47. Oberhoffer R, Högel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. Eur J Pediatr 1997; 156: 262-265.

48. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, Roth-Kleiner M, Mivelaz Y, Sekarski N, Ruiz J, Meijboom EJ. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. Eur Heart J 2007; 28: 1319-1325.

49. Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011; 154: 24-26.

50. Chu C, Gui YH, Ren YY, Shi LY. The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts. Biomed Environ Sci 2012; 25: 15-22.

51. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2012; 28: 252-257.

52. Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. Early Hum Dev 2001; 61: 85-95.

53. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 313-320.

54. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009; 85: 523-530.

55. Anoon SS, Rizk DE, Ezimokhai M. Obstetric outcome of excessively overgrown fetuses (& gt; or = 5000 g): a case-control study. J Perinat Med 2003; 31: 295-301.

56. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-2486.

57. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 989-997.

58. Zafeiriou DI, Psychogiou K. Obstetrical brachial plexus palsy. Pediatr Neurol 2008; 38: 235-242.

59. Bromiker R, Rachamim A, Hammerman C, Schimmel M, Kaplan M, Medoff-Cooper B. Immature sucking patterns in infants of mothers with diabetes. J Pediatr 2006; 149: 640-643.

60. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. J Pediatr Surg 2009; 44: 2343-2346.

61. Mihmanlı V., Mihmanlı M., Diabetes Mellitus ve Gebelik. Okmeydanı Tıp Dergisi . 2015 (Ek sayı): 17-22.

62. Scott J., Disaia P., Hammond C., Spellacy N., Diabetes Mellitus and Pregnancy. Danforth Obstetrics and gynecology. 7th ed. Philadelphia. 1997; 343-350.

63. Sweeting A., Wong J., Murphy H., Ross G., A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus – Review - Endocrine Reviews. 2022; 43: 763–793.

64. İnci M., İnci M., Davarcı M., Gebelikte Görülen Üriner Sistem Enfeksiyonları ve Tedavisi.Turk Urol Sem. 2011; 2: 124-6.

65.Standards of Care ın Dıabetes - Management of Diabetes in Pregnancy: Standarts of Care in Diabetes. 2023.

66. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. 2017.

67. Öztürk F .Y., Altuntaş Y. Gestasyonel diabetes mellitus Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülten. 2015,49(1):1-10.

68. Pekpak M,. Tunçdemir M. Diyabetik nefropati temelleri.Temel Bilimler ve Böbrek. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri.2021;14-3 55 .

69. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, at al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. Diabetologia. 2002;45(1):36-41.

70. Görgülü ve ark. Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. Sağlık Bilimlerinde Değer 2022; 12(3): 560-565.

71. İnan S., Diabetik Retineopati ve Etiyopatogenezi. Kocatepe Tıp Dergisi 2014;15(2):207-17.

72. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists. – Guidance on Gestational Diabetes Mellitus.2018.

73. Müngen E., Diyabetik Gebe Takibi. İstanbul Perinatoloji Dergisi .2011;19(1):1821.

74. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Care. Mayıs 2007;30(5):1314-9.

75. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, vd. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA. 01 Ekim 1997;278(13):1078-83.

76. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 02 Aralık 1999;341(23):1749-56.

77. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, vd. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. Diabetes Res Clin Pract. Kasım 2003;62(2):131-7.

78. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. Endokrynol Pol. 2008;59(5):393-7. 67.

79. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Among Women With Diagnosed Polycystic Ovary Syndrome. Diabetes Care. 01 Ağustos 2006;29(8):1915- 7.

80. Mikola M. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 01 Şubat 2001;16(2):226-9.

81. Dinham GK, Henry A, Lowe SA, Nassar N, Lui K, Spear V, vd. Twin pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre cohort study. Diabet Med. Aralık 2016;33(12):1659-67.

82. Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, vd. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med. Ocak 2009;22(4):293-9.

83. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. Br J Nutr. 28 Eylül 2010;104(6):775-87.

84. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P, Sternfeld B, Manson JE, Solomon CG, vd. Physical Activity and Gestational Diabetes Mellitus among Hispanic Women. J Womens Health. Temmuz 2008;17(6):999-1008.

85. Mottola MF. The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. Curr Diab Rep. Ağustos 2008;8(4):299-304.

86. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary Fiber Intake, Dietary Glycemic Load, and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Ekim 2006;29(10):2223-30.

87. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. Diabetes Metab Res Rev. Ocak 2010;26(1):17-25.

88. Kucukgoncu S, Guloksuz S, Celik K, Bahtiyar MO, Luykx JJ, Rutten BPF, vd. Antipsychotic Exposure in Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophr Bull. 05 Haziran 2019;sbz058.

89. Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Morgan V, Snellen M. The association between gestational diabetes mellitus, antipsychotics and severe mental illness in pregnancy: A multicentre study. Aust N Z J Obstet Gynaecol. Şubat 2020;60(1):63-9.

90. Hedderson MM, Ferrara A. High Blood Pressure Before and During Early Pregnancy Is Associated With an Increased Risk of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 01 Aralık 2008;31(12):2362-7.

91. Lao T. First-trimester blood pressure and gestational diabetes in high-risk Chinese women. J Soc Gynecol Investig. Şubat 2003;10(2):94-8.

92. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primer. 11 Temmuz 2019;5(1):47.

93. Weir, G.C.; Laybutt, D.R.; Kaneto, H.; Bonner-Weir, S.; Sharma, A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. Diabetes 2001, 50 (Suppl. 1), S154–159.

94. DeFronzo, R.A. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes 2009, 58, 773–795.

95. Zraika, S.; Hull, R.L.; Verchere, C.B.; Clark, A.; Potter, K.J.; Fraser, P.E.; Raleigh, D.P.; Kahn, S.E. Toxic oligomers and islet beta cell death: Guilty by association or convicted by circumstantial evidence? Diabetologia 2010, 53, 1046–1056.

96. Prentki, M.; Nolan, C.J. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J. Clin. Investig. 2006, 116, 1802–1812.

97. Ashcroft, F.M.; Rohm, M.; Clark, A.; Brereton, M.F. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? Cell MeTable 2017, 26, 17–23.

98. Catalano, P.M. Trying to understand gestational diabetes. Diabet. Med. 2014, 31, 273–281.

99. Barbour, L.A.; McCurdy, C.E.; Hernandez, T.L.; Kirwan, J.P.; Catalano, P.M.; Friedman, J.E. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007, 30 (Suppl. 2), S112–S119.

100. Friedman, J.E.; Kirwan, J.P.; Jing, M.; Presley, L.; Catalano, P.M. Increased Skeletal Muscle Tumor Necrosis Factor-α and Impaired Insulin Signaling Persist in Obese Women with Gestational Diabetes Mellitus 1 Year Postpartum. Diabetes 2008, 57, 606–613.

101. Morton, G.J.; Cummings, D.E.; Baskin, D.G.; Barsh, G.S.; Schwartz, M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006, 443, 289–295.

102. Thorens, B. Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. Int. J. Obes. 2005 2008, 32 (Suppl. 6), S62–S71.

103. Cai, S.; Tan, S.; Gluckman, P.D.; Godfrey, K.M.; Saw, S.-M.; Teoh, O.H.; Chong, Y.-S.; Meaney, M.J.; Kramer, M.S.; Gooley, J.J.; et al. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. Sleep 2017, 40.

104. Facco, F.L.; Grobman, W.A.; Reid, K.J.; Parker, C.B.; Hunter, S.M.; Silver, R.M.; Basner, R.C.; Saade, G.R.; Pien, G.W.; Manchanda, S.; et al. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017.

105. Fukami, T.; Sun, X.; Li, T.; Desai, M.; Ross, M.G. Mechanism of Programmed Obesity in Intrauterine Fetal Growth Restricted Offspring: Paradoxically Enhanced Appetite Stimulation in Fed and Fasting States. Reprod. Sci. 2012, 19, 423–430.

106. Plagemann, A.; Harder, T.; Brunn, M.; Harder, A.; Roepke, K.; Wittrock-Staar, M.; Ziska, T.; Schellong, K.; Rodekamp, E.; Melchior, K.; et al. Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: An epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. J. Physiol. 2009, 587, 4963–4976.

107. Farr, O.M.; Gavrieli, A.; Mantzoros, C.S. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2015, 22, 353–359. [CrossRef] [PubMed]

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

109. Hamilton, B.S.; Paglia, D.; Kwan, A.Y.; Deitel, M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. Nat. Med. 1995, 1, 953–956.

110. Koch, C.E.; Lowe, C.; Pretz, D.; Steger, J.; Williams, L.M.; Tups, A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. J. Neuroendocrinol. 2014, 26, 58–67.

111. Honnorat, D.; Disse, E.; Millot, L.; Mathiotte, E.; Claret, M.; Charrie, A.; Drai, J.; Garnier, L.; Maurice, C.; Durand, E.; et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? Diabetes MeTable 2015, 41, 393–400.

112. Maple-Brown, L.; Ye, C.; Hanley, A.J.; Connelly, P.W.; Sermer, M.; Zinman, B.; Retnakaran, R. Maternal pregravid weight is the primary determinant of serum leptin and its metabolic associations in pregnancy, irrespective of gestational glucose tolerance status. J. Clin. Endocrinol. MeTable 2012, 97, 4148–4155.

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

114. Pérez-Pérez, A.; Maymó, J.L.; Gambino, Y.P.; Guadix, P.; Dueñas, J.L.; Varone, C.L.; Sánchez-Margalet, V. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. Horm. Metab. Res. 2013, 45, 436–442.

115. Williams, M.A.; Qiu, C.; Muy-Rivera, M.; Vadachkoria, S.; Song, T.; Luthy, D.A. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. J. Clin. Endocrinol. MeTable 2004, 89, 2306–2311.

116. Retnakaran, R.; Hanley, A.J.G.; Raif, N.; Connelly, P.W.; Sermer, M.; Zinman, B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: A potential factor in progression to type 2 diabetes. Diabetes Care 2004, 27, 799–800.

117. Yamauchi, T.; Kamon, J.; Minokoshi, Y.; Ito, Y.; Waki, H.; Uchida, S.; Yamashita, S.; Noda, M.; Kita, S.; Ueki, K.; et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat. Med. 2002, 8, 1288–1295.

118. Kishida, K.; Funahashi, T.; Shimomura, I. Molecular mechanisms of diabetes and atherosclerosis: Role of adiponectin. Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets 2012, 12, 118–131.

119. Chen, J.; Tan, B.; Karteris, E.; Zervou, S.; Digby, J.; Hillhouse, E.W.; Vatish, M.; Randeva, H.S. Secretion of adiponectin by human placenta: Differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. Diabetologia 2006, 49, 1292–1302.

120. Fasshauer, M.; Blüher, M.; Stumvoll, M. Adipokines in gestational diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014, 2, 488–499.

121. Bouchard, L.; Hivert, M.-F.; Guay, S.-P.; St-Pierre, J.; Perron, P.; Brisson, D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. Diabetes 2012, 61, 1272–1280.

122. Burks, D.J.; White, M.F. IRS proteins and beta-cell function. Diabetes 2001, 50 (Suppl. 1), S140–S145.

123. Giorgino, F.; Laviola, L.; Eriksson, J.W. Regional differences of insulin action in adipose tissue: Insights from in vivo and in vitro studies. Acta Physiol. Scand. 2005, 183, 13–30.

124. Nolan, C.J.; Damm, P.; Prentki, M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. Lancet Lond. Engl. 2011, 378, 169–181.

125. Kelley, D.E.; Goodpaster, B.H.; Storlien, L. Muscle triglyceride and insulin resistance. Annu. Rev. Nutr. 2002, 22, 325–346.

126. Hoy, A.J.; Brandon, A.E.; Turner, N.; Watt, M.J.; Bruce, C.R.; Cooney, G.J.; Kraegen, E.W. Lipid and insulin infusion-induced skeletal muscle insulin resistance is likely due to metabolic feedback and not changes in IRS-1, Akt, or AS160 phosphorylation. Am. J. Physiol. Endocrinol. MeTable 2009, 297, E67–E75.

127. Patti, M.-E.; Corvera, S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr. Rev. 2010, 31, 364–395.

128. Gomez-Arango, L.F.; Barrett, H.L.; McIntyre, H.D.; Callaway, L.K.; Morrison, M.; Dekker Nitert, M.; SPRING Trial Group. Connections Between the Gut Microbiome and

Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. Diabetes 2016, 65, 2214–2223.

129. Fugmann, M.; Breier, M.; Rottenkolber, M.; Banning, F.; Ferrari, U.; Sacco, V.; Grallert, H.; Parhofer, K.G.; Seissler, J.; Clavel, T.; et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. Sci. Rep. 2015, 5, 13212.

130. David, L.A.; Maurice, C.F.; Carmody, R.N.; Gootenberg, D.B.; Button, J.E.; Wolfe, B.E.; Ling, A.V.; Devlin, A.S.; Varma, Y.; Fischbach, M.A.; et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature 2014, 505, 559–563.

131. Jayashree, B.; Bibin, Y.S.; Prabhu, D.; Shanthirani, C.S.; Gokulakrishnan, K.; Lakshmi, B.S.; Mohan, V.; Balasubramanyam, M. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. Mol. Cell. Biochem. 2014, 388, 203–210.

132. Mokkala, K.; Tertti, K.; Rönnemaa, T.; Vahlberg, T.; Laitinen, K. Evaluation of serum zonulin for use as an early predictor for gestational diabetes. Nutr. Diabetes 2017, 7, e253.

133. Bäckhed, F.; Ley, R.E.; Sonnenburg, J.L.; Peterson, D.A.; Gordon, J.I. Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005, 307, 1915–1920.

134. Lappas, M.; Hiden, U.; Desoye, G.; Froehlich, J.; Hauguel-de Mouzon, S.; Jawerbaum, A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Antioxid. Redox Signal. 2011, 15, 3061–3100.

135. Zhu, C.; Yang, H.; Geng, Q.; Ma, Q.; Long, Y.; Zhou, C.; Chen, M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. PLoS ONE 2015, 10, e0126490.

136. Pessler, D.; Rudich, A.; Bashan, N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. Diabetologia 2001, 44, 2156–2164.

137. Javadian, P.; Alimohamadi, S.; Gharedaghi, M.H.; Hantoushzadeh, S. Gestational diabetes mellitus and iron supplement; effects on pregnancy outcome. Acta Med. Iran. 2014, 52, 385–389.

138. Bo, S.; Lezo, A.; Menato, G.; Gallo, M.-L.; Bardelli, C.; Signorile, A.; Berutti, C.; Massobrio, M.; Pagano, G.F. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. Nutrition 2005, 21, 186–191.

139. Patterson, S.; Flatt, P.R.; Brennan, L.; Newsholme, P.; McClenaghan, N.H. Detrimental actions of metabolic syndrome risk factor, homocysteine, on pancreatic beta-cell glucose metabolism and insulin secretion. J. Endocrinol. 2006, 189, 301–310.

140. Debreceni, B.; Debreceni, L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. Cardiovasc. Ther. 2014, 32, 130–138.

141. Augustin, R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. IUBMB Life 2010, 62, 315–333.

142. Hiden, U.; Maier, A.; Bilban, M.; Ghaffari-Tabrizi, N.; Wadsack, C.; Lang, I.; Dohr, G.; Desoye, G. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. Diabetologia 2006, 49, 123–131.

143. Radaelli, T.; Lepercq, J.; Varastehpour, A.; Basu, S.; Catalano, P.M.; Hauguel-De Mouzon, S. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009, 201, 209.e1–209.e10.

144. WHO. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of Diabetes mellitus WHO/MCD/MCS/99.2 ed Geneva WHO 1999. pp. 1-59

145. Dornhorst A, Peterson CM, Nicholls JS, et al. High prevalence of Gestational Diabetes mellitus in women from ethnic minority groups. Diabet Med. 1992;9:820–25.

146. Seshiah V, Balaji V, Balaji S, Sekar A, Sanjeevi CB, Green A. One step screening procedure for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. J Obstet Gynecol India. 2005;55(6):525–29.

147. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with Gestational Diabetes mellitus. Am J Physiol. 1993;264:E60–67.

148. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. New England J of Medicine. 2008;358(19):1991–2002.

149. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups consensus panel (IADPSG) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676–82.

150. American Diabetes Association. Diabetes management guidelines. Diabetes Care. 2015;38(Suppl 1):S1–S93.

151. Alejandra D, Sofia S, Maria JT, Elena B, Laura del V, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcome at a lower cost in a large cohort of pregnant women. The St Carbs Gestational diabetes study. Diabetes Care. 2014;37:2442–50.

152. Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, Kapoor D, Rani AK, Pradhan S, et al. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. J Postgrad Med. 2015;61:155–58.

153. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013 [Internet] Available from: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf.

154. NICE Guidelines 2015. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from preconception to postnatal period. Published Feb 25 2015 nice org.uk/guidance/ng3.

155. Mohan V, Mahalakshmi MM, Bhavadharini B, Maheswari K, Kalaiyarasi G, Anjana RM, et al. Comparison of screening for gestational diabetes mellitus by oral glucose tolerance tests done in the non-fasting (random) and fasting states. Acta Diabetol. 2014;51:1007–13.

156. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS RJ. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352(24):2477–86.

157. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B161–7.

158. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus–how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 1989;161(3):646–53.

159. Langer O. A spectrum of glucose thresholds may effectively prevent complications in the pregnant diabetic patient. Semin Perinatol. 2002;26(3):196–205.

160. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2013;122(2 pt 1):406-416.

161. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care. 2014;37(suppl 1):S14-S80.

162. Langer O, Conway DL. Level of glycemia and perinatal outcome in pregestational diabetes. J Matern Fetal Med. 2000;9(1):35–41. Jan-Feb.

163. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007;30(2):S251–60.

164. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. Am J Obstet Gynecol. 1991;164(1 Pt 1):103–11.

165. De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. N Engl J Med. 1995;333(19):1237–41.

166. Thomaz de Lima H, Lopes Rosado E, Ribeiro Neves PA, Corrêa Monteiro Machado R, Mello de Oliveira L, Saunders C. Systematic review; Nutritional therapy in gestational diabetes mellitus. Nutr Hosp. 2013;28(6):1806–14. Nov 1.

167. Clapp JF. Effect of dietary carbohydrate on the glucose and insulin response to mixed caloric intake and exercise in both nonpregnant and pregnant women. Diabetes Care. 1998;21 Suppl 2:B107–12.

168. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol. 1995;173(6):1753–8.

169. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1989;161(2):415–9.

170. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26(supplement 1):S103–5.

171. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26 Suppl 1:S5–20.

172. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. Obstet Gynecol. 2001;98(3):525–38.

173. Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2004;103(6):1229–34.

174. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003–15.

175. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(5):e64585.

176. Marques P, Carvalho MR, Pinto L, Guerra S. Metformin safety in the management of gestational diabetes. Endocr Pract. 2014;1–21.

177. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and lowrisk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care. 2007;30 Suppl 2:S200-5.

178. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2008(162):1-96.

179. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S81-90.

180. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(11):4227-49. 46.

181. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. Bjog. 2007;114(4):453-7.

182. Loomis L, Lee J, Tweed E, Fashner J. What is appropriate fetal surveillance for women with diet-controlled gestational diabetes?. J Fam Pract. 2006;55(3):238-240.

183. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. Diabetes Metab. 2010;36(6 pt 2):617-627.

184. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets [published correction appears in Diabetes Care. 2007;30(12):3154]. Diabetes Care. 2007;30(suppl 2):S200-S205.

185. Little SE, Edlow AG, Thomas AM, Smith NA. Estimated fetal weight by ultrasound: a modifiable risk factor for cesarean delivery?. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(4):309.e1-309.e6.

186. Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantitative review. BJOG. 2005;112(11):1461-1466.

187. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(2):332-346.

188. Spong CY, Mercer BM, D'alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. Obstet Gynecol. 2011;118(2 pt 1):323-333.

189. Witkop CT, Neale D, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. Obstet Gynecol. 2009;113(1):206-217.

190. Sutton AL, Mele L, Landon MB, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2014;211(3):244.e1-244.e7.

191. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(4):309.e1-309.e7.

192. Garabedian C, Deruelle P. Delivery (timing, route, peripartum glycemic control) in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2010;36(6 pt 2):515-521.

193. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 60, March 2005. Pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2005;105(3):675-685.

194. Barrett HL, Morris J, McElduff A. Watchful waiting: a management protocol for maternal glycaemia in the peripartum period. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009;49(2):162-167.

195. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol. 2006;108(6):1456-1462.

196. Anastas, J.N.; Moon, R.T. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. Nat. Rev. Cancer 2013, 13, 11–26.

197. Famulla, S.; Lamers, D.; Hartwig, S.; Passlack, W.; Horrighs, A.; Cramer, A. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells. Int. J. Obes. 2011, 35, 762–772.

198. Li, T.H.; Qiu, C.J.; Yu, X.J.; Liu, D.D.; Zhou, P.F.; Wu, L. Increased Serum Pigment Epithelium-Derived Factor in Women with Gestational Diabetes Is Associated with Type 2 Diabetes. Intl. J. Endocrinol. 2015, 2015, 346938.

199. He, X.; Cheng, R.; Benyajati, S.; Ma, J. PEDF and its roles in physiological and pathological conditions: Implication in diabetic and hypoxia-induced angiogenic diseases. Clin. Sci. 2015, 128, 805–823.

200. Chen, H.; Zheng, Z.; Li, R.; Lu, J.; Bao, Y.; Ying, X.; Zeng, R.; Jia, W. Urinary pigment epithelium-derived factor as a marker of diabetic nephropathy. Am. J. Nephrol. 2010, 32, 47–56.

201. Jenkins, A.J.; Zhang, S.X.; Rowley, K.G.; Karschimkus, C.S.; Nelson, C.L.; Chung, J.S.; O'Neal, D.N.; Januszewski, A.S.; Croft, K.D.; Mori, T.A.; et al. Increased serum pigment epithelium-derived factor is associated with microvascular complications. vascular stiffness and inflammation in Type 1 diabetes. Diabet. Med. 2007, 24, 1345–1351.

202. Huang, K.T.; Lin, C.C.; Tsai, M.C.; Chen, K.D.; Chiu, K.W. Pigment epithelium-derived factor in lipid metabolic disorders. Biomed. J. 2018, 41, 102–108.

203. Sinclair, S.H.; Schwartz, S.S. Diabetic Retinopathy–An Underdiagnosed and Undertreated Inflammatory, Neuro-Vascular Complication of Diabetes. Front. Endocrinol. 2019, 10, 843.

204. Sabater, M.; Moreno-Navarrete, J.M.; Ortega, F.J.; Pardo, G.; Salvador, J.; Ricart, W.; Frühbeck, G.; Fernández-Real, J.M. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 4720–4728.

205. Wang, P.; Smit, E.; Brouwers, M.C.; Goossens, G.H.; van der Kallen, C.J.; van Greevenbroek, M.M.; Mariman, E.C. Plasma pigment epithelium-derived factor is positively associated with obesity in Caucasian subjects, in particular with the visceral fat depot. Eur. J. Endocrinol. 2008, 159, 713–718.

206. Crowe, S.; Wu, L.E.; Economou, C.; Turpin, S.M.; Matzaris, M.; Hoehn, K.L.; Hevener, A.L.; James, D.E.; Duh, E.J.; Watt, M.J. Pigment epithelium-derived factor contributes to insulin resistance in obesity. Cell Metab. 2009, 10, 40–47.

207. Filleur, S.; Nelius, T.; de Riese, W.; Kennedy, R.C. Characterization of PEDF: A multi-functional serpin family protein. J. Cell. Biochem. 2009, 106, 769–775.

208. Mou, Y., Wang, L., Xiu, X., Ma, L., & Fan, L. (2016). Correlation of serum PEDF concentration with blood lipid in pregnant women with gestational diabetes mellitus. Int J Clin Exp Pathol, 9(3), 3947-3951.

209. Gęca, T., Kwiatek, M., Krzyżanowski, A., & Kwaśniewska, A. (2020). C1q/TNF-Related Protein-3 (CTRP-3) and Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) Concentrations in Patients with Gestational Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. Journal of clinical medicine, 9(8), 2587. https://doi.org/10.3390/jcm9082587.

210. Qi, W., Zhu, D., Yin, P., Gu, X., Zhao, Z., Li, M., Dong, C., Tang, Q., Xie, W., Zhou, T., Xia, H., Qiu, X., Yang, X., & Gao, G. (2023). Pigment Epithelium-Derived Factor, a Novel Adipokine, Contributes to Gestational Diabetes Mellitus. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 109(1), e356–e369.