

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİKTE LİPOCALİN-2 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Semra CESUR

UZMANLIK TEZİ

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GEBELİKTE LİPOCALİN-2 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Semra CESUR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YARD. DOÇ.DR. AYKAN YÜCEL

KIRIKKALE 2009

2009

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof.Dr. Nevin SAĞSÖZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç.Dr. Volkan NOYAN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Yrd. Doç.Dr. Aykan YÜCEL

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren hocalarıma, cerrahi bakış açısı kazanmamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli hocam Prof. Dr. Nevin Sağsöz'e,

Yetişmemde büyük ilgi ve desteğini gördüğüm özveriyle ve sabırla bana yol gösteren Doç. Dr. Volkan Noyan'a,

Tez konumu belirlememde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan, her sıkıştığımında soluğu yanında aldığım, her konuda içtenlikle yardım eden Yrd. Doç. Dr. Aykan Yücel'e,

Ayrıca;

Her zaman yanımda olan değerli asistan arkadaşlarıma, bütün yardımcı sağlık personeline ve tez çalışmamda yardımcı olan Prof. Dr. Çağlayan'a,

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan babam Nail Cesur'a, annem Fahriye Cesur'a ve kardeşim Caner Cesur'a teşekkür ederim.

Dr. Semra CESUR

2009

ÖZET

Cesur S. Gebelikte Lipocalin-2 Düzeylerinin Araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2009

Gebelikteki insülin direnci plasental hormonlarla da ilişkili olmasına karşın, adipoz doku ve plasenta tarafından üretilebilen adipokin ve/veya proinflamatuvar sitokinlerin de bu süreçte önemli rolleri olabilir.

Obez bireylerde, dolaşımdaki lipokalin-2 (LCN2) konsantrasyonunun, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve serum LCN2 düzeylerinin vücut kitle indeksi (VKİ-kg/m²), açlık serum insülini ve homeostasis model assessment insülin resistance (HOMA-IR) ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Ancak, gebelikte LCN2 düzeylerini değerlendiren bir çalışma ile karşılaşmamıştır. Biz, gebelik yaşı 24-28 hafta arasında olan gebe kadınların dolaşımdaki LCN2 düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Biz, iki ayrı çalışma grubu olarak gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² (aşırı kilolu) (n=29) ve VKİ<25 kg/m² (n=27) olan ikinci trimesterdeki gebelerin ve kontrol grubu olarak VKİ<25 kg/m² olan ve gebe olmayan kadınların (n=29) LCN2, açlık kan şekeri (AKŞ) ve açlık serum insülini (ASİ) düzeylerini; HOMA-IR ve AKŞ/ASİ parametrelerini değerlendirdik.

Her iki gebe grubunun LCN2 düzeylerinin, kontrol grubunun plazma LCN2 düzeyinden daha yüksek olduğu bulundu (her iki karşılaştırma için p<0.001). Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların plazma lipokalin-2 düzeyi ile gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların plazma lipokalin-2 düzeyi arasında anlamlı fark vardı (p=0.003). Gebelerin LCN2 düzeyleri ile HOMA-IR, ASİ ve AKŞ/ASİ değerleri koreleydi.

Bu çalışmanın bulguları, gebelikte ölçülen LCN2 düzeylerinin, obeziteye ve gebeliğe bağlı inflamatuvar durumdan ve plasental hormonlardan kaynaklanan metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, LCN2 ile HOMA-IR, ASİ, AKŞ/ASİ oranı arasındaki korelasyonlar, LCN2'nin gebelikte insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılabileceğini, düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Lipokalin-2, insülin direnci, gebelik, vücut kitle indeksi.

ABSTRACT

Cesur S. Lipocalin-2 Plasma Levels in Pregnancy. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology. Thesis of Speciality, 2009

Despite the association of insulin resistance in pregnancy with placental hormones, adipokines and/or cytokines produced by adipose tissue and placenta may also play important role in this process.

In obese people, lipocalin-2 (LCN2) levels were reported to be higher than that of lean subjects and serum LCN2 were positively correlated with body mass index (BMI), fasting serum insulin (FSI) and homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR) and LCN2 levels in pregnancy has not been studied yet. The aim of the study is to evaluate LCN2 levels in the circulation of pregnant women whose gestational age are between 24-28 weeks.

We measured LCN2, fasting plasma glucose (FPG) and FSI levels; HOMA-IR and FPG/FSI parameters in pregnant women with pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) >25 kg/m² (over-weight) (n = 29) and BMI <25 kg/m² in second trimester (n = 27) as two different study groups and non-pregnant controls with BMI <25 kg/m² (n = 29).

Plasma LCN2 levels of each pregnant group were significantly higher than that of control group (p <0.001 for both comparisons). There was significant difference between serum LCN2 levels of pre-pregnancy BMI >25 kg/m² group and pre-pregnancy BMI <25 kg/m² group (p=0.003). LCN2 levels of pregnant women were correlated with homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR), fasting serum insulin (FSI), fasting plasma glucose (FPG)/FSI ratio.

These findings suggest that higher levels of LCN2 measured in pregnancy may be associated with inflammatory state related to pre-pregnancy excessive weight and placental hormones and inflammatory process during pregnancy. Since LCN2 is correlated with HOMA-IR, FSI, FPG/FSI ratio, it seems possible that LCN2 may be used in the evaluation of insulin resistance in pregnancy.

Key words: Lipocalin-2, insulin resistance, pregnancy, body mass index.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar	xi
ŞEKİLLER.....	xii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	5
2.1.Lipokalinler.....	5
2.2.Gebelik, Obezite, Diyabetes Mellitus.....	15
2.3.Gebelikte Karbonhidrat Metabolizmasındaki Değişiklikler.....	20
2.4.Gebelikte Glikoz Metabolizmasını Etkileyen Hormonal Değişiklikler.....	28
2.5.Obezite, Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Gebelik Komplikasyonları.....	29
2.6.Obesite ve İnflamasyon.....	31
2.7.Maternal Obezite ve Gebelikte İnflamasyonun Belirteçleri.....	34
GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1.Hasta Seçimi.....	36
3.2.İstatistiksel Analiz.....	38
BULGULAR.....	39
4.1.Gebe Grupları ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	39
4.2.Çalışmaya Katılan Bireylerin Biyokimyasal Parametreler Açısından Karşılaştırılması....	42
4.3.Gebe Grupları ve Kontrol Grubunun Lipokalin-2 ve Karbonhidrat Metabolizması Parametreleri Açısından Karşılaştırılması.....	44
4.4.Lipokalin-2 Plazma Düzeyleri ile Diğer Parametrelerin İlişkisi.....	46
TARTIŞMA.....	51
SONUÇ.....	57
REFERANSLAR.....	58

KISALTMALAR

ACOG:	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği
ADA:	Amerikan Diabet Birliği
ADP:	Adenozin Difosfat
AGP:	A-1-asit Glikoprotein
AKŞ (FPG):	Açlık Kan Şekeri
Apo D:	Apolipoprotein D
Apo M:	Apolipoprotein M
ASİ (FSI):	Açlık Serum İnsülini
BBP:	Bilin Bağlama Protein
BFT:	Böbrek Fonksiyon Testleri
BLAC:	B-Laktoglobulin
Blc:	Bakteri Lipokalinleri
CAL:	Kondrojenaz İlihtili Lipokalin
CRP:	C Reaktif Protein
DM:	Diabetes Mellitus
FABP:	Yağ Asid Bağlayan Protein
FT3:	Serbest T3
FT4:	Serbest T4
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH:	Büyüme Hormonu
GLUT :	Glukoz Taşıyıcı
HbA1c:	Hemoglobin A1 C
HBP:	Histamin Bağlayıcı Protein
hCG:	İnsan Coryonik Gonadotropin
hCS:	İnsan Koryonik Somatomamotropin
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipid
HGF:	Hepatosit Büyüme Faktörü
HOMA-IR:	İnsulin Direnci Homeostatik Modeli
hPL:	İnsan Plasental Laktojen
hPLG:	İnsan Plasental Büyüme Hormonu
HSV:	İnsan Simiyan Virus
IFN:	İnterferon

IL:	İnterlökin
IOM:	Tıp Enstitüsü (Amerika Birleşik Devletleri)
IRS:	İnsulin Reseptör Substrat
IRTK:	İnsulin Reseptör T Kinaz
KOAH:	Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
LCN2:	Lipokalin-2
LDL:	Düşük Dansiteli Lipid
LGA:	Gestasyonel Yaşa Göre Büyük
L-PGDS:	Lipokalin Tipindeki Prostaglandin Sentaz
LPS:	Lipopolisakkarid
MCP-1:	Monosit Kemotaktik Protein-1
MMP-9:	Metaloproteinaz-9
MUP:	Major İdrar Protein
NDDG :	Ulusal Diabet Veri Grubu
NDDG:	Ulusal Diyabet Veri Grubu
NF-κB:	Nükleer Faktör kappa B
NGAL:	Neutrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin
NK:	Doğal Öldürücü
NL:	Neutrofil Lipokalin
NO:	Nitrik Oksid
NP:	Nitroforin
ODP:	Odorant Bağlayıcı Protein
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
PGD:	Prostaglandin
PGDM:	Pregestasyonel Diabetes Mellitus
PGDS:	Prostaglandin D Sentetaz
PPARγ	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör-γ
RBP:	Retinol Bağlayıcı Protein
RNA:	Retinoik Asid
SCR:	Kısa Korunmuş Alan
SGA:	Gestasyonel Yaşa Göre Küçük
T3:	Triiodotironin
T4:	Tiroksin

TFT:	Tiroid Fonksiyon Testleri
TGF:	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TLR:	Toll-Benzeri Reseptör
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
Transtiretin:	Tiroid Hormon Bağlayıcı Protein
VDE:	Violaxantin de-epoxidaz
VKI:	Vücut Kitle İndeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1.GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri.....	18
Tablo 2.2.GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerleri.....	19
Tablo 2.3.İnsulin duyarlılığını değerlendirme modelleri.....	20
Tablo 4.1.Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri.....	40
Tablo 4.2.Çalışmaya katılan bireylerin obstetrik özgeçmişleri.....	41
Tablo 4.3.Çalışmaya katılan bireylerin makrozomik bebek öyküsüne göre dağılımı.....	42
Tablo 4.4.Çalışmaya katılan bireylerin DM açısından soygeçmişleri.....	42
Tablo 4.5. Çalışmaya katılan bireylerin KCFT, BFT, TFT değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.6. Üç Grubun, AKŞ, İnsulin, AKŞ/İnsulin, HOMA-IR, Lipokalin-2 ve VKİ Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.7. Üç Grupta ve çalışmaya katılan bireylerin tümünde; LCN2 düzeyleri ile AKŞ, ASİ, AKŞ/ASİ, HOMA-IR, LCN2 ve VKİ Düzeylerinin ilişkisi.....	47
Tablo 4.8. Gebelerin ve kontrol grubundakilerin lipokalin-2 değerlerinin karşılaştırılması....	50

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1. Lipokalinin sekonder yapısının şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.2. Bir lipokalin modeli.....	7
Şekil 4.1. Çalışma gruplarının LCN2 değerleri.....	46
Şekil 4.2. Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m ² olan gebelerin, HOMA-IR değerleri ile Lipokalin-2 değerleri arasındaki ilişki.....	48
Şekil 4.3. Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m ² olan hastaların HOMA-IR değerleri ile Lipokalin-2 değerleri arasındaki ilişki.....	48
Şekil 4.4. Deneklerin tümünde HOMA-IR değerleri ile Lipokalin-2 değerleri arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.5. Deneklerin tümünde, gebelik öncesi VKİ ile lipokalin-2 arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.6. Gebelerin ve Kontrol grubunun Lipokalin-2 düzeyleri.....	50
Şekil 5.1. VKİ, gebelik, insülin direnci ve LCN2 arasındaki ilişkiler.....	55

GİRİŞ

Obezite prevalansı, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ve gelişmekte olan ülkelerde hızla artmaktadır (1, 2). Bugün ABD' de 20 yaş üzeri kadınların 2/3'ünün vücut kitle indeksi (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ dir ve aşırı kilolu (overweight) olarak değerlendirilmektedirler. Bu kadınların yaklaşık yarısı obez sınıfında (VKİ $>30 \text{ kg/m}^2$), % 4.9'u ise aşırı obez grubundadır (VKİ $>40 \text{ kg/m}^2$) (3). Obezite ve yüksek VKİ; preeklampsi, konjenital malformasyonlar, preterm doğum, sezeryan ile doğum, erken düşük, neonatal ölüm gibi gebelik komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır (4-8).

1950 lerde, gebelik boyunca toplam kilo artışının 7-8 kg ile sınırlı olması önerilmiştir (9). Bu önerilerin mantığı, makrozomi ve komplike doğumları önlenektir. Sezaryen uygulamaları yaygınlaşmaya başlayınca, kilo alımı önerilerinin sınırları daha liberal bir hale gelmiştir. 1990 larda Institute of Medicine (IOM), gebelik süresince kilo alımını ve obeziteyi obstetrik bir sorun olarak değerlendirmeye başlamış ve önerileri fetüsün sağlığının korunmasına odaklanmıştır. "Gebelik öncesi ağırlığa" dayanan önerilerde, aşırı kilolulular için 6.8 kg'dan, normal kilodakılar için 18 kg a kadar bir aralıkta kilo alımı önerilmiştir (7).

Gebelikte VKİ $>35 \text{ kg/m}^2$ olması gestasyonel diabetes mellitus (GDM) için risk olarak bilinmektedir. İyi kontrol edilemeyen GDM olgularında, doğumda solunum zorluğu sendromu (RDS), preeklampsi, preterm eylem ve fetal ölüm riski artmaktadır (3). GDM, gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. GDM prevalansı ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte gebeliklerin yaklaşık % 2.4-7.3'ünde saptanmaktadır (6). Obezite ile çok yakından ilişkili olan GDM ve/veya maternal obezite, hem annenin hem de bebeğin sağlığını tehdit etmektedir. Makrozomi, preeklampsi, sezaryen ile doğum oranında artış ve daha önce GDM tanısı almış kadınların yaklaşık 1/3'ünde gelecekte Tip II Diabetes Mellitus (DM) gelişme riski tehdit etmektedir (10). Bebek açısından bakıldığında ise, doğum travmaları, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hiperviskozite, RDS, ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip II DM ve nörolojik-entelektüel sorunlar gibi birçok risk oluşturmaktadır (6, 8).

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı konuları 80'li yıllardan bu yana tartışmalıdır (5). Selektif veya tüm gebe kadınları kapsayan taramalarla ilgili tartışmalar, belirlenmiş risk faktörlerinden yola çıkarak selektif tarama yaklaşımının, çok sayıda GDM hastasının tanısının atlanmasına neden olacağı

ve gebelikteki glikoz intoleransının bir eşik fenomeninden ziyade, ölçülen glikoz değerlerinin sürekliliği içinde değerlendirilmesi gerektiği bağlamında sürmektedir (4, 11).

Gebelikte insulin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem kullanılmıştır. Bunlar, normoglisemik-hiperglisemik klemp metodu, oral glikoz tolerans testleri (OGTT), intravenöz glikoz tolerans testleri, açlık kan glikoz düzeyi ve açlık insulin düzeyleridir. Bunlar arasındaki “altın standart” yöntem oglisemik-hiperglisemik klemp yöntemidir. Karmaşık ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle geniş kitlelerde uygulaması güç bir yöntemdir (12, 13). İnsulin duyarlılığını hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir ve klemp yöntemi ile karşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç yöntem tanımlanmıştır. Bu yöntemlerden biri olan “Matsuda's insulin sensitivity index” (ISOGTT), OGTT sırasında glikoz ve insulin düzeylerine göre bir insulin indeksi hesabına dayanmaktadır (14).

“Quantitative Insulin Sensitivity Check Index” (ISQUICKI), açlık insulini ve açlık glikoz düzeylerininin matematiksel olarak formüle edildiği bir insülin duyarlılık indeksi değerlendirmesidir. HOMA-IR ise, açlık serum insulini (ASİ) ve açlık kan şekeri (AKŞ) ile oluşturulan bir modeldir (15). Bu çalışmada, insülin direnci araştırmalarında daha sık olarak kullanılan, HOMA-IR yöntemini kullanmayı tercih ettik. HOMA-IR, beta hücrelerinden insulin salgısı ile karaciğer glikoz çıkışı arasındaki kararlı durumu doğrusal olarak gösteren bir indekstir (16) (**Tablo2.3**).

Gebelikte insülin direncinin progresif bir şekilde arttığı bilinmekle birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, gebelikteki insülin direncinin, hem glikoz hem de yağ asidi metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (17). Human plasental laktojen, Human plasental growth hormon, progesteron, prolaktin ve kortizol gibi plasental hormonlar insülin direnci artışının nedenlerinden bazılarıdır (18). Gebelikte insülin direncinin gelişmesi plasental hormonların artışı ile ilişkilendirilmektedir, fakat adipoz doku ve plasenta kaynaklı bazı adipokin ve/veya proinflamatuvar sitokinler gibi bazı diğer etkenler de bu süreci etkileyebilmektedir (19).

Adipoz dokunun endokrin işlevi, adipoz dokunun salgıladığı sinyal proteinleri ile yürütülen önemli bir düzenleyici süreçtir. Bu sinyal proteinleri adipositokinler ya da adipokinler olarak anılır. Leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekrosis faktor- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) birer adipokindir (20). Her yağ hücresi çok küçük miktarlarda adipokin üretiyor olmasına karşın, yağ dokusu vücudun en büyük organı olduğu için, salınan adipokinlerin toplam salınan miktarı, işlevleri etkileyebilecek düzeydedir (21). Bu sinyal proteinleri, homeostazisi, kan basıncını, lipid ve glikoz metabolizmasını, inflamasyonu ve aterosklerozisi modüle etmektedir. Rodentlere rekombinant adiponektin uygulandığında,

kaslarda glikoz alımı ve yağ oksidasyonunun artışına, karaciğerde glikoz üretiminin azalmasına, tüm vücutta insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır (22-24). Adiponektin transgenik farelerde, insülin direnci ve DM'un kısmen düzeldiği, endojen glikoz üretiminin baskılandığı görülmüştür (25, 26). Adiponektin-eksik olan farelerde ise, insülin direnci ve glikoz intoleransı vardır (27). TNF- α , interleükin -6 ve rezistin, insülin etkisini azaltacak şekilde davranırken, leptin ve adiponektin insülin duyarlılığını artırmaktadır (28-30).

Gebe olmayan bireylerle yapılan çalışmalarda, yağ dokusunun makrofajları devreye sokabildiği, inflamasyonu artırabildiği, nekroza neden olabildiği ve TNF- α , IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), indüklenebilir nitrik oksit sentetaz, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi proinflamatuvar sitokinlerinin yüksek düzeylerde eksprese edilmesine neden olduğu gösterilmiştir (31). Obezitedeki proinflamatuvar durum, preeklempsinin patofizyolojisine de katkıda bulunmaktadır (32). Yağ hücreleri ile immün sistem arasındaki bağlantının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmekle birlikte, obezitenin, yağ dokusundaki düşük dereceli inflamasyon süreci ile ilişkisine dair kanıtlar birikmektedir (33). Obezite ilişkili inflamatuvar belirteçler Obesity-related inflammatory marker (ORIM) olarak adlandırılan C-reaktif protein, TNF- α , IL-6, leptin (inflamatuvar) ve adiponektine (antiinflamatuvar) bağlı inflamatuvar süreç kilo kaybı ile gerilemektedir (34).

Yakın zamanda adipokin ve proinflamatuvar sitokin sınıfına sokulan LCN2'nin de, obezite, obezitedeki inflamatuvar süreçler ve insülin direnci ile ilişkili olduğuna dair çalışma sonuçları bildirilmiştir (35). Fare ve insanlarda lipokalin 2'nin obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisi üzerine yapılmış hayvan çalışmalarından birinde, db/db obez/diyabetik farelerde LCN2 ekspresyonunun arttığı ve yine rosiglitazon ile bu ekspresyon düzeyinde azalma sağlandığı bildirilmiştir (36). Obez bireylerin, dolaşımdaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve serum LCN2 düzeylerinin VKİ ile; yaş ve cinsiyet göre yapılan düzeltmelerden sonra bazı antropometrik ölçümlerle (karın çevresi, beden yağ yüzdesi vb.), sistolik kan basıncı, ASİ, trigliseritler ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (36). Ayrıca, LCN2 düzeyi, insülin direncini artıran ajanlarla da artmaktadır. Rodent obezite modelinde LCN2'nin düşürülmesi ile insülin etkisinin düzeldiği görülmüştür (37). Diyabetik nefropatisi olan hastaların katıldığı 1 yıl süren bir izlem çalışmasında, lipokalin 2'nin idrar düzeyinin izlem boyunca arttığı gözlenmiş ve sistatin C, üre nitrojeni ve kreatininle pozitif, glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunun olduğu saptanmıştır (38). LCN2'deki bu

değişiklikler C-reaktif proteinler ve HOMA-IR insülin direnç indeksiyle korelasyon göstermektedir (39).

Liposakkaritler ve IL-1 β gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler, LCN2 ekspresyonunu ve sekresyonunu indüklemektedir. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör kappa B'nin (NF- κ B), LCN2 geninin promotör bölgesine bağlanarak, lipokalin ekspresyonunu aktive ettiği gösterilmiştir (36, 40). Lökositler ve epitelyum hücrelerinin, inflamasyona yanıt olarak LCN2 salgıladığı ve LCN2'nin, nötrofil kemoreaktanlarının sekestrasyonuna neden olduğu ve böylece nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı azalttığı düşünülmektedir (41). TNF- α 'nın makrofajlar tarafından üretilmesi ve aktive edilmesi, leptin tarafından kontrol edilmektedir (42). TNF- α ve IL-6, insan yağ hücresinde adiponektinin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (33). Adiponektin/TNF α oranı, insülin duyarlılığı için önemli bir faktör olabilir. Ayrıca, Tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) alt tiplerinden TNFR-1'in TNFR-2'ye oranı, GDM'u olan hastalarda, normal gebe kadınlardan daha yüksektir. İnterlökin-6 ve rezistin de insülin duyarlılığını olumsuz şekilde etkilemektedir (29, 30, 43).

. Gebelikte, TNF- α düzeyi artar ve insülin duyarlılığını, leptin, kortizol, HPL, insan koryonik gonodotropin (hCG), östrodiol ve progesterondan daha belirgin şekilde etkileyen bir hormondur (19). Artmış TNF- α 'nın gebelikteki muhtemel kaynağı plasentadır. Plasentadan salınan TNF- α 'nın %94 ü maternal dolaşıma geçmektedir (18).

LCN2'nin, obezite ve insülin direnci ile bağlantılı inflamatuvar süreçlerle ilişkisi olduğu bilinmektedir. Gebelik öncesi vücut ağırlığına göre, insülin duyarlılığının % 10-15 aralığında azalabildiği bildirilmiştir (18). LCN2'nin obez bireylerin dolaşımında daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu ve LCN2 düzeylerinin insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (36).

Bu çalışmada, gebelik öncesi vücut ağırlığına göre iki ayrı gebe grubu (VKİ>25 kg/m² ve VKİ<25 kg/m² olan) ve bir kontrol grubu ile, LCN2 düzeyleri ve insülin direncinin birbirleri ve VKİ ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. LİPOKALİNLER

2.1.1. Lipokalinlerin Genel Özellikleri

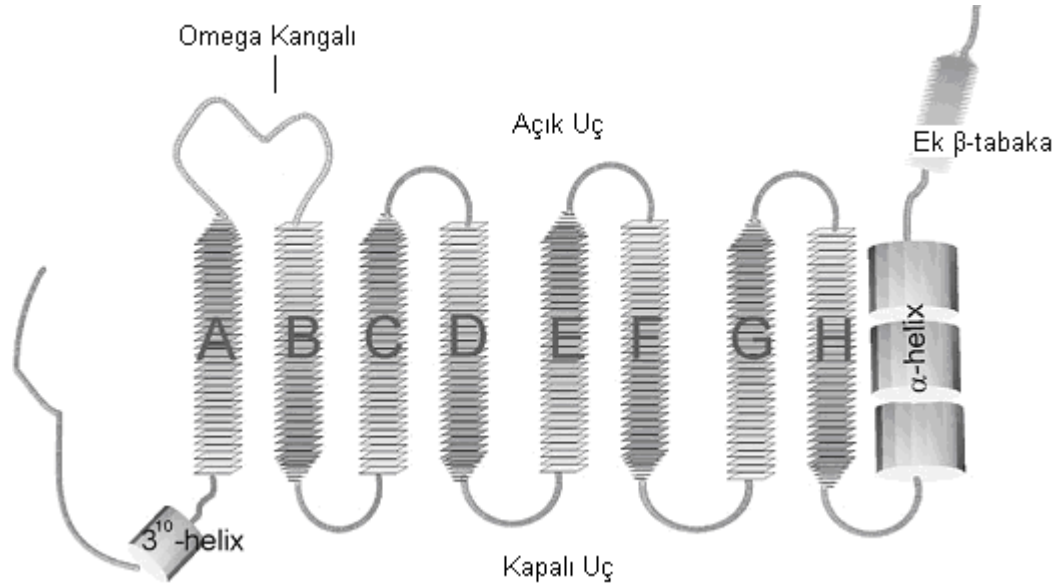
Lipokalinler, hayvanlarda, bitkilerde ve bakterilerde bulunan, heterojen proteinlerdir. Lipokalin ailesi, adını, kökeni yunanca olan lipos ve kaliks sözcüklerinden almıştır (35, 44). Bu protein ailesinin yapı ve fonksiyonları, türden türe ve tür içinde büyük farklılıklar gösterebilmekle birlikte, lipokalin ailesinin bir üyesinin amino asit diziliminin, diğer üyelerin diziliminden farklılığı % 25-30 oranındadır (45, 46).

Lipokalinler, yapısal bir süperaileyi oluşturan kalsin grubunun [yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), avidinler, metalloproteinaz inhibitörleri ve lipokalinlerden oluşan bir süperaile] üyeleridir. “Süperaile” kavramı, üç boyutlu yapıları açısından çok benzer olan, fakat molekülün bileşenlerinin dizilimi açısından önemli benzerlikler göstermeyen proteinler grubunu ifade etmektedir (46).

Lipokalinler, ortak özellik olarak, tersiyer yapılarında 6 veya 8 zincirden oluşmuş “ - barrel” barındıran bir protein grubudur. Lipokalin ailesinin üyelerinin amino asit dizimleri çok geniş bir çeşitlilik göstermekle birlikte, aminoasit dizilerinde, kısa korunmuş alan (SCR) adı verilen oldukça konservatif bir motif bulundurlar. Bu motifler, A, F-G ve H zincirlerinde yerleşiktir (Şekil 2.1). Bu üç bölge, işlevsel öneme sahiptir ve bir araya gelerek, hücre yüzey reseptör bağlanma bölgesini oluştururlar (35, 47). Lipokalinler buldukları SCR motif sayısına göre, iki alt aileye ayrılır. Kernel (iç yerleşimli) lipokalinlerde üç SCR'nin varlığı tipiktir; dışarıda olanlar da (dış yüzey) ise, bir veya iki adet SCR bulunur (35, 48, 49). Kernel lipokalinler: Retinol bağlayıcı protein (RBP), retinoik asit bağlayıcı protein, purpurin, α -krustasiyanin, gebelik proteini 14, β -laktoglobulin, α_1 -mikroglobulin, apolipoprotein D, lazarillo, prostaglandin D sentaz, β -trace protein, komplement komponent 8 γ , glikodelin, özgeşi lipokalini, sessiz-spesifik protein (Quiescence-specific protein), insektisiyanin, bilin bağlayıcı protein (BBP), majör üriner protein, α_2 -globulin, epididimal retinoik asit bağlayıcı protein, koroid pleksus protein ve nötrofil lipokalindir. Dış yüzey lipokalinler için ise, Bos d2 allerjen, afrodisin, probasin, α_1 -asit glikoprotein, von Emner's-gland protein, odorant bağlayıcı protein, nitroforin ve histamin bağlayıcı proteinler gibi örnekler vardır (46, 49).

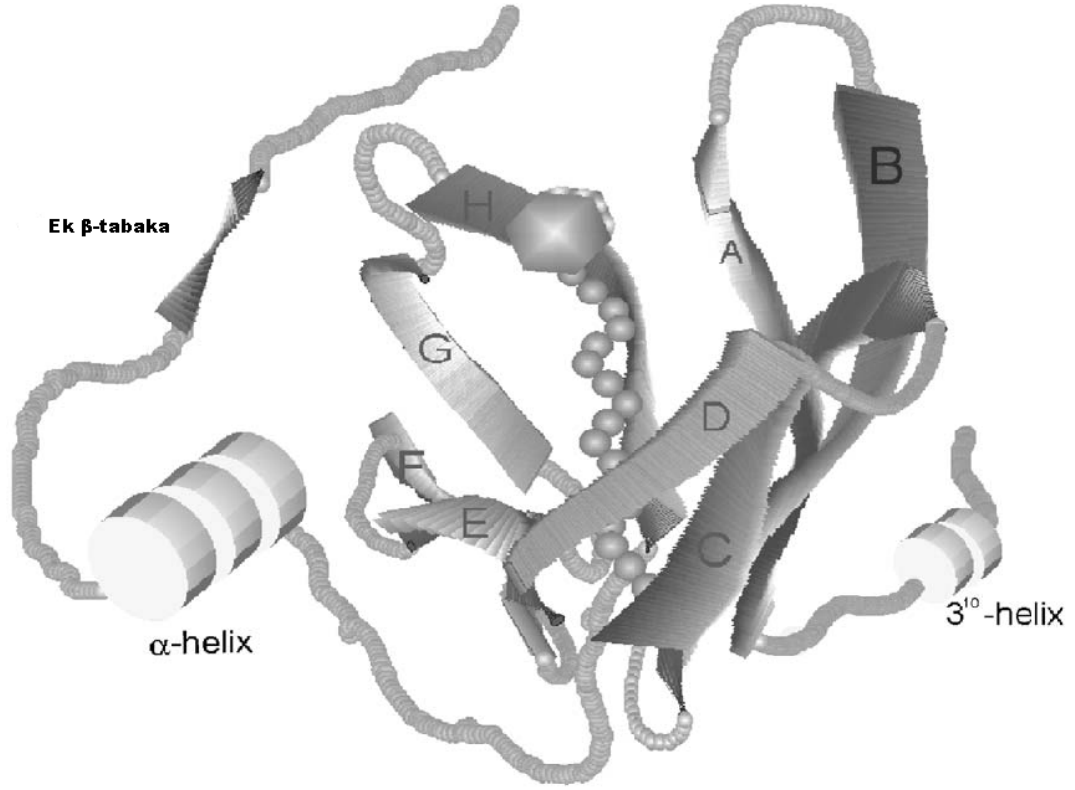
Lipokalinlerin moleküler ağırlıkları farklılıklar gösterir fakat spesifik özellikleri belirleyen bölümü, yaklaşık 18-20 kDa ağırlığındadır. Daha büyük olan lipokalinlerde,

spesifik fizyolojik işlevleri belirleyen ek elemanlar ve bölümler bulunur. Kaliks, bir β -tabakanın, kaliksin kısa aksı boyunca katlanması ile oluşur. Bu tabaka, 8 adet anti- β -paralel zincirden meydana gelir ve (+1) 8 topoloji olarak adlandırılır (Şekil 2.1). Kaliksin iki ucu vardır ve uçlardan biri kapalı, diğeri açıktır ve açık olan uç yapı ve işleve göre değişiklik gösterebilir (35).



Şekil 2.1. Lipokalinin sekonder yapısının şematik gösterimi (A-H harfleri, “barrel” oluşumuna katılan β -zincirleridir). Flower ve ark, 2000 den modifiye edilmiştir (46).

Zincirler A’dan H’ye kadar olan harfler ile adlandırılır ve birbirlerine hidrojen bağları ile bağlanırlar ve H zinciri, A zinciri bölgesinin stabilizasyonunu sağlamaktadır. Ardışık iki zincir arasındaki kangallar (loop), saç tokası (hair-pin) şeklindedir. Sadece A ve B zinciri arasındaki loop omega şeklindedir. Bu kangallar, daha geniştir ve daha esnektir. Bu kangal, kaliksin açık ucunda kapak işlevi görmektedir β -barrel’e tutunan iki heliksten biri, geniş α -helikstir. Diğeri ise, 3^{10} -heliks olarak adlandırılan ve 3 dönüş yapan helikstir (Şekil 2.1). “ β -barrel”in tersiyer yapısı, 1, 2 veya 3 adet disülfit bağı ile desteklenmiştir. “Barrel”in içindeki boşluk hidrofobik amino asit rezidüleri ile kaplıdır. Arada kalan boşlukların derinliği ve boyutları değişkenlik gösterebilir ve bu parametrelerdeki değişimler, lipokalinlerde gözlenen önemli evrimsel eğilimlerden biridir (35) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Bir lipokalin modeli (A-H harfleri, “ β -barrel”i oluşturan zincirleri göstermektedir). Sığır β -laktoglobulinin kristal yapısı temel alınmıştır (50).

Lipokalinlerin, gruplarına özgü yanlarından biri de, dimerler ve yüksek düzeyli oligomerler oluşturabilmesidir. Agregasyon, birçok molekülün olanaklı en küçük hacime sığdırılması için önemli bir mekanizmadır ve salgı bezleri tarafından salgılanan proteinler için bu mekanizma kullanılmaktadır (51, 52). Bazı proteinler, lipokalinlerin “ β -barrel” konformasyonu nedeniyle, globüler proteinlerce yapılabildenden daha küçük bir hacime sığdırılabilir. Agregasyon, pH 5-6’da ve yüksek kalsiyum konsantrasyonunda oluşur ve proteinlerin izoelektrik noktalarına bağlı olmak üzere genellikle düşük pH düzeylerinde oluşur (35).

Ligandlardaki pH bağımlı yapısal değişim lipokalinlerin transport fonksiyonları için önemlidir ve invitro ve invivo koşullarda pH ve ligand varlığının oligomerizasyona etkidiği gösterilmiştir (53). Örneğin, dişi fillerin idrarından elde edilen lipokalinlerin feromonlara bağlanabilmeleri için gerekli olan optimum pH’ın 8 olduğu bulunmuştur. Ancak, erkek filin vomeronazal organından elde edilen lipokalinlerin feromonlara bağlanabilmesi için gerekli olan optimum pH ise 5.5’tur. pH değiştiğinde lipokalinlere bağlanmış olan feromonlar, lipokalinlerden ayrılırlar (35). Laktoglobulin doğada homodimer olarak bulunur ve pH’ın 3’ün altına düşmesi yada 8’in üzerine çıkması monomer haline geçmesine neden olur (54).

Lipokalin ailesinin diğeri bir ortak noktası ise, gen sayısı, exon ve intronların uzunluğu ve kromozomal düzenleri açısından benzer gen yapılarının olması ve lipokalin gen organizasyonunun kümeler şeklinde olmasıdır (35). Bu durum, genlerin evrim boyunca duplikasyona uğramalarından ve diverjansından kaynaklandığı şeklinde yorumlanmıştır. Primer paternde 7 ekson ve 6 intron bulunmaktadır (A-F). Ekson-intron yapıları karşılaştırılmış ve bir bitki olan *Arabidopsis thaliana*'dan elde edilen lipokalinin geni (mRNA Acc. Number AY062789) tanımlanmıştır (55). Paralog ve ortolog genler sayesinde intronların fazları ve yerleri korunur. Birçok lipokalindeki intron A'nın çok iyi korunduğu Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir (35).

Evrime sürecinde, lipokalinlerin bağlama kapasiteleri de değişmiştir. “-barrel” kavitesinin yüzeyindeki azalma, kan pıhtılaşmasında inhibitör bir etkinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. İç cepler, bağlanma verimliliğini artırmıştır (35).

Lipokalinlerle ilgili pek çok veri olmasına rağmen lipokalinlerin ailelere mi yoksa süper ailelere mi gruplandırılması gerektiği konusu hala netlik kazanmamıştır. Flower ve arkadaşları lipokalinlerin süper aile olarak gruplandırılması gerektiğini vurgulamışlardır ve bu süper aile içinde FABP, avidin, metalloproteinase inhibitörleri ve triabin bulunmaktadır. Ancak bu süper ailenin genleri arasında bir benzerlik bulunamamıştır (35).

2.1.2. Lipokalinlerin Yapı Ve İşlevleri

KERNEL LİPOKALİNLER

Retinol Bağlayıcı Proteinler

RBP 182 aminoasitten oluşan tek bir polipeptit zinciridir ve Vitamin A transportunda görev alır; transtiretin (tiroid hormonu bağlayıcı proteini) ile holoprotein kompleksi oluşturur (56). **β -Laktoglobulin**

Monomer formunda 162 amino asit vardır ve 5 sistin içermektedir. Süt yağlarının sindirilmesini kolaylaştırılmasında ve serbest yağ asitlerinin ortamdan uzaklaştırılmasında görev alır (35).

Kondrojenез ilişkili lipokalinler (CAL)

Bu lipokalinler, Ex-FABP, CAL β ve CAL γ ve kıkırdak formasyonu ve inflamatuvar yanıtta görev alırlar. Primer olarak beyin ve karaciğerde bulunurlar ve yapımı bakteri lipopolisakkaritlerince uyarılır. İmmün yanıtta önemli fonksiyonları vardır. Ayrıca, hücre ölümünü inhibe ederler (57).

Lipokalin tipi prostaglandin Sentetaz (L-PGDS)

İnflamasyonda ve apopitozda görev alan bir diğer lipokalin de L-PGDS dir. 28 kDA ağırlığındaki bu protein, Prostaglandin H2 nin Prostoglandin D ye dönüşümünün de katalizör olarak görev alır (35). Ayrıca, retinol taşınmasında görev alır ve biliverdine bağlanır. Uykunun indüklemesi, platelet agregasyonu ve nitrik oksit salgılanmasının inhibisyonu, vazodilatasyonun indüksiyonunda rol oynar (58). Over kanserlerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir ve kanserin progresyonu için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (59). Bu enzimin retinoik asit tarafından stimüle edilmesi hücre gelişiminde azaltıcı bir rol oynaması ile paraleldir (35).

Apolipoprotein D

Alzheimer hastaları ve Nöropati hastalarının kognitif fonksiyonlarında ve davranış özelliklerinde apolipo protein D nin (Apo D) etkili olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalarının beyin omurilik sıvılarında, hippokampuslarında ve korteks hücrelerinde Apo-D m-RNA'sı saptanmıştır (60). Hayvanlarda Apo D sinir sisteminde üretilir fakat dalak adrenal bezler ve testislerde de bulunur. Sentezleri steroidler tarafından indüklenir. Sadece Alzheimer hastalarında değil, amyloid anjiopatisi olanların da amyloid cisimciklerinde Apo-D miktarı, artmış olarak bulunmuştur (35).

DIŞ YÜZEY (OUTLIER) LİPOKALİNLER

Kernel lipokalinlerden, sadece farklı sayıda SCR içermeleri ile ayrılırlar. Bazıları diğer aile üyelerinden farklı ligandlar içerirler (örn: hidrofilik histamin gibi). Xantophill Cycle, Violaksantin de-epoksidaz (VDE) ve Zeaksantin epoksidaz (ZE) gibi bitki lipokalinleri, bu grupta yer alan lipokalinlerdir. Bu lipokalinlerde enzimatik aktiviteyle pek sık karşılaşılmaz. Sadece VDE ve ZE tıpkı L-PGDA gibi enzimatik aktivite gösteren lipokalinlerdir (35).

Lipokalin-2

LCN2'de "dış yüzey lipokalin" grubundan olup, ilk kez insan nötrofil granüllerinde saptanmıştır ve LCN2'nin yapısı ve işlevleri metnin sonraki bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılacaktır (61).

Apolipoprotein M

Apo M 188 aminoasitli bir dış lipokaldır ve temel olarak HDL'nin yapısında bulunmaktadır. Ancak, trigiserit ve LDL'de daha az oranda bulunur. Böbreklerde ve karaciğerde sentezlenirler. Koroner arter hastalığı olanlar ve kontrollerdeki serum düzeyleri aynıdır. Transgenik fare deneyleri, antiaterojenik özelliklerinin olabileceğini telkin etmektedir (62-64).

Odorant Bağlayıcı Proteinler(OBP)

Burun mukozasında ve vomero-nazal mukozada bulunmaktadır ve kokulu moleküllerin taşınmasında, detoksifikasyonlarda (lipid peroksidazları uzaklaştırarak) görev alırlar. Omurgalı canlılarda, feromonların tanınmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (35, 65).

Krustasiyanin

Krustasiyaninler bağlanan ligandların spesifik özellikleri nedeniyle, dış yüzey lipokalinler arasında özel bir öneme sahiptir. Mavi bir rengi vardır ve ıstakoz kabuğundan elde edilir. Protein 180 aminoasitten oluşur 20.5 kDa ağırlığındadır (35).

Nitroforinler (NP)

Nitrik oksit (NO) prostatik grubuna (heme grubu) bağlanan bir lipokaldır. Böceklerde, antikoagülan etki göstermektedir (66).

Histamin Bağlayıcı Proteinler (HBP)

HBP ler, hematofagos parazitlerin salyalarında vardır. H ve L ligandları histamine gösterdikleri affiniteye göre adlandırılmış histamin bağlayan ligantlarıdır (67).

Violaksantin de-epoksidaz (VDE)

Violaksantin'in sentezlenmesinde, Zeaksantin epoksidaz enzimi ile birlikte rol alır. Ksantofillerin ışık-bağımlı siklik değişimlerine neden olur ve bitkilerin farklı ışıklara adaptasyonunu sağlar (35).

Zeaksanti epoksidaz (ZE)

Zeaxanthin'in viloxanthin'e dönüşümünü katalizler. İzolasyonu yapılamamıştır (35).

TaTIL ve AtTIL

Membranlarda sterol ve fosfolipid transportu yapmaktadırlar (44).

Bakteriyel Lipokalinler (Blc)

İlk kez 1995 yılında E.Coli nin stres koşullarında stabil büyüme fazındaki halinden izole edilmiştir. Membran hasarı sonucunda açığa çıkarlar (45).

2.1.3. Lipokalin-2

[Nötrofil jetatinaz İlişkili lipokalin (LCN2), Onkojen24p3,Uterokalin, Siderokalin]

LCN2, diğer birçok lipokalin gibi 8 ipliğçikli “-barrel” konformasyonu ile karakterizedir. LCN2, ilk olarak insan nötrofil granüllerinde saptanmış ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olarak tanımlanmıştır. Molekül ağırlığı 25 kDa olan bu proteinin, 178 rezidüsü vardır ve α_2 -mikroglobulin-ilişkili protein ve fare proteini 24p3 ile benzerlikleri olduğu bulunmuştur (68). 3 formda bulunmaktadır: 25 kDa molekül ağırlığında monomer, 46 kDa molekül ağırlığı ile disülfid bağı ile oluşan homodimer ve 135 kDa nötrofil jelatinaz-B ile disülfid bağı oluşturduğu heterodimer (69). Lipokalin ailesinin bir üyesi olan LCN2'nin majör ligandları sideroforlar ve küçük demir bağlayıcı moleküllerdir, fakat lipid ve diğer hidrofobik moleküllerin bağlanması ve taşınması görevini de üstlenmektedir (70, 71).

Karaciğer, akciğer, böbrek, adiposit ve makrofajlar gibi doku ve hücrelerde çok düşük düzeylerde eksprese olmakla birlikte, böbrek epitelyumu ve diğer epitelyumdaki hasarlarla (bu hasarlar; enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, neoplastik transformasyonla oluşabilir) ekspresyonu indüklenmektedir (36, 70). İn vitro çalışmalar, LCN2'nin, hücredeki apoptoz süreçleri ve hücrenin hayatta kalması için önemli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, embriyogenez sırasında hücrelerin farklılaşmasının indüklenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (71).

Lipokalin 2, iki hücre yüzeyi reseptörünü bağlar: 24p3R ve megalin-kubulin. En azından farelerde birçok dokuda eksprese edilen 24p3R özellikle böbrek epitelyal hücrelerinde yüksek düzeylerde bulunur. 24p3R, lipokalin 2 için çok spesifik bir megalin-kubulin reseptörüdür ve proksimal tübül hücreleri tarafından üretilmektedir (41).

LCN2'nin mikrogram düzeyinde fareye uygulanan enjeksiyonunun, böbrek iskemi-reperfüzyon hasarına (Akut tübüler nekroz) karşı dramatik koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (72). Bu koruyucu etkisinin yanında aynı zamanda, böbrek hasarı için erken dönemde ipuçları sağlayan duyarlı bir biobelirteçdir (73, 74).

İN vitro LCN2 çalışmaları, doğal bağışıklık sisteminin harekete geçmesinde işlevleri olan çeşitli Toll-like reseptör (TLR) ligandlarının, makrofajlarda LCN2'nin transkripsiyonunu dramatik şekilde artırdığını göstermiştir (75). Gram (-) bakterilerin tanımlayıcı molekülleri olan lipopolisakkaritler de, TLR ligandlarındandır. LCN2 geninin iki kopyası da “knock out” yapılan fareler, bazı Gram (-) bakterilere daha duyarlıdır ve vahşi tip farelerle karşılaştırıldığında, bu farelerdeki sepsis tablosunun daha mortal seyrettiği gözlenmiştir (76).

Bu nedenle, LCN2 bakteri enfeksiyonuna karşı ciddi bir bağışıklık gücü oluşturduğu düşünülmektedir (77).

Mekanistik çalışmalar, LCN2'nin bağlanabildiği hücre-yüzey reseptörlerinin, LCN2-Fe kompleksinin endositoz yolu ile hücre içine alınmasına olanak sağladığını göstermiştir (41). Bu sayede LCN2, bakterilerin demir sağlamak amacıyla ürettikleri sideroforları tüketerek bakteriyostatik etki oluşturduğu bilinmektedir. Ökaryotlar tarafından üretilen sideroforlar ise, LCN2 aracılı demir taşınmasında rol almaktadır ve demir taşıma proliferasyon ve farklılaşma için kiritik öneme sahiptir (70).

LCN2 ve indüklenmiş hücre ölümü arasındaki bağlantıyı destekleyen bulgu, apoptotik murine pro-B lenfositlerde LCN2 üretiminin belirgin şekilde artmış olmasıdır (78). Apoptoz, bu hücrelerde IL-3 çekilmesi ile indüklenmektedir ve eklenen demir, apoptozisi bloke ederken, IL-3 çekilmesi sonrasında hücre içi demir düzeylerinde düşme olduğu görülür. Yani, LCN2, IL-3 tarafından indüklenen apoptoziste, aracı rolü üstlenmektedir (41).

LİPOKALİN-2 ve İNSÜLİN DİRENCİ

Tip II DM nin tahmin edilen prevalansı, 2000 yılı için % 2.8 iken, 2030 yılı için % 4.4'tür ve obezite ile savaşılmaz ise, tip II DM epidemik bir olgu olarak kalacaktır (79). Aşırı vücut ağırlığı da, sadece tip II diyabetin değil, kardiyovasküler hastalıkların da artışına neden olacaktır (80). İnsülin direnci, inflamasyon, hipertansiyon ve dislipidemi, metabolik sendromun bileşenleri olup, tip II DM ve kardiyovasküler hastalıkların temel etki mekanizmalarını oluşturmaktadır. Adipozitenin bu zararlı etkilerinden sorumlu mekanizmalar tamamen ortaya konamamıştır (81).

Günümüzde insülin direnci ile ilgili olarak iki mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bu iki mekanizmadan birinde, ektopik yağ dokusu suçlanmakta, diğerinde ise adipoz dokunun endokrin işlevleri suçlanmaktadır (82, 83). Belirgin santral adipozite, insülin rezistans sendromu ve/veya metabolik sendromun ana özelliklerinden biridir. Özellikle, visceral depolarda fazla miktarda bulunan yağ dokusu, yağ asidi akışını artırır ve Rendle's etkisiyle, insüline duyarlı dokulardaki insülinin etkisini inhibe eder (21). Ektopik yağ depolanması sendromunu destekleyen 3 kanıt şunlardır:

- 1) Farede ve insanda, lipodistrofi, karaciğer, kas ve pankreatik -hücrelerinde ektopik yağ depolanması ile sonuçlanmakta ve insülin direnci ve diabete neden olmaktadır (84-86).

2) Çoğu obez hastada, lipidler iskelet kaslarına, karaciğere ve büyük olasılıkla beta hücrelerine infiltre olmaktadır ve lipid infiltrasyonu insülin direnci ile yakından ilişkilidir (87-89).

3) Artmış yağ hücresi boyutları, insülin direnci ve diabetle ilişkilidir. Büyük yağ hücreleri, yüksek düzeyli enerji akımına uyum sağlamakta yetersiz kalıyor olabilir (21).

Adipoz dokunun endokrin işlevi, adipoz dokunun salgıladığı sinyal proteinleri ile yürütülen önemli bir düzenleyici süreçtir. Bu sinyal proteinleri adipositokinler ya da adipokinler olarak anılır. Leptin, adiponektin, rezistin, tümör nekrosis faktor- α ve interlökin-6 birer adipokindir (20). Her yağ hücresi çok küçük miktarlarda adipokin üretiyor olmasına rağmen, yağ dokusu vücudun en büyük organı olduğu için, salınan adipokinlerin toplam salınan miktarı, işlevleri etkileyebilecek düzeydedir (21). Bu sinyal proteinleri, homeostazisi, kan basıncını, lipid ve glikoz metabolizmasını, inflamasyonu ve aterosklerozisi modüle etmektedir (28). Rodentlere rekombinant adiponektin uygulandığında, kaslarda glikoz alımı ve yağ oksidasyonunun artmasına, karaciğerde glikoz üretiminin azalmasına, tüm vücutta insülin duyarlılığında artışa neden olmaktadır. Adiponektin transgenik farelerde, insülin direnci ve DM'un kısmen düzeldiği, endojen glikoz üretiminin baskılandığı görülmüştür. Adiponektin-eksik olan farelerde ise, İnsülin Reseptör Substrat (IRS) ve glikoz intoleransı vardır (28).

İnsanda plazma adiponektin düzeylerinin, adipozite, insülin direnci, tip II DM ve metabolik sendromla negatif, insülin duyarlılığı belirteçleri ile pozitif korelasyonları olduğu bildirilmiştir (28).

İnsülin direnci ve obezite ilişkilendirilen çok sayıda adipokinlerin bir bölümü, lipokalin ailesindedir. Obezite ve insülin direnci ile ilişkili olan çok sayıda lipokalinden ikisi-LCN2, retinol bağlayıcı protein 4 adipokinler listesine yakın zamanda eklenmiştir (90). Obezitesi, tip II DM'u ve insülin direnci olan fare ve insanlarda, serum retinol bağlayıcı protein 4 düzeylerinin yükseldiği ve insüline duyarlılığı artırdığı bilinen bir ilaç olan rosiglitazon ile LCN2, retinol bağlayıcı protein 4 serum düzeylerinin normal sınırlara indiği bildirilmiştir (91-93).

Fare ve insanlarda LCN2'nin obezite, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisi hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve retinol bağlayıcı protein 4 ile yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farelerle yapılan bir çalışmada, db/db obez/diyabetik farelerde LCN2 ekspresyonunun arttığı ve yine rosiglitazon ile bu ekspresyon düzeyinde düşme sağlandığı bildirilmiştir (36). Obez bireylerin, dolaşımdaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu

ve serum LCN2 düzeylerinin VKİ ile; yaş ve cinsiyet açısından yapılan düzeltmelerden sonra bazı antropometrik ölçümlerle (karın çevresi, beden yağ yüzdesi vb.), sistolik kan basıncı, ASİ, trigliseritler ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (36). Diabetik nefropatisi olan hastaların katıldığı 1 yıl süren bir izlem çalışmasında, LCN2'nin idrar düzeyinin izlem boyunca arttığı gözlenmiş ve sistatin C, üre nitrojeni ve kreatininle pozitif, glomerüler filtrasyon hızı ile negatif korelasyonunun olduğu saptanmıştır (38). LCN2'deki bu değişiklikler C-reaktif proteinler ve HOMA-IR insülin direnç indeksiyle korelasyon göstermektedir (39).

Ayrıca, 6 sağlıklı bireyin katıldığı bir çalışmada, hiperinsülinemik indüksiyon ile LCN2'nin dolaşımdaki miktarının arttığını, ex vivo yağ dokusu hücrelerinde ise LCN2 üretimi ve salgılanmasında artış olduğu saptanmıştır (94).

LİPOKALİN-2 VE DİĞER HASTALIKLAR

Kalp ve özellikle böbrekte meydana gelen iskemi reperfüzyon sonrası oluşan oksidatif hasarlanmada da, LCN2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (72, 95). LCN2'nin, böbrek hasarı için erken işaret veren, duyarlı bir biobelirteç olduğunu (73), lupus nefriti hastalık aktivitesi ölçümleri ile anlamlı korelasyonları olduğunu ve nöksler için önemli ve uygun bir biobelirteç olabileceğini (41) bildiren çalışmalar vardır. Ayrıca, kolonun inflamatuvar ve malign hastalıklarında da, malign olmayan epitelyumda olduğu kadar, kolonun premalign ve malign neoplastik lezyonlarında da yüksek miktarda eksprese edildiği bildirilmiştir (96). Akciğer, pankreas ve meme kanserinde de ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (73, 97). Bazı araştırmalar, LCN2'nin apoptotik olduğuna dair bulgular bildirmişken, diğer bazı araştırmalar, pro-apoptotik veya anti-apoptotik işlevi olabileceğini ve hücreyi H₂O₂ toksitesinden koruduğunu saptamışlardır (73, 78, 98-101). Bunlar dışında, akut viral ve bakteriyel enfeksiyonların ayrımında, akut peritonit ve kistik fibroziste serumda, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımda balgamda ve romatoid artritte sıvıdaki miktarının arttığını gösteren araştırmalar vardır (102). Ayrıca, preeklampsi olanlarda yükseldiğini gösteren bulgular vardır (103). Kardiyovasküler sistem hastalığı olan bireylerde düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (104). Yukarıda söz edilen birçok hastalığın yerleştiği sisteme ait epitelyum hücrelerinin inflamasyonu sırasında, LCN2 upregülasyonu olmaktadır. Bu upregülasyon, akut faz yanıtının bir karakteristiği olabilir (105). Liposakkaritler ve IL-1 β gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler, LCN2 ekspresyonunu ve sekresyonunu indüklemektedir. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin, LCN2 geninin promotör bölgesine bağlanarak, lipokalin ekspresyonunu aktive etmektedir (36). Lökositler ve epitelyum

hücrelerinin, inflamasyona yanıt olarak LCN2 salgıladığı ve LCN2'nin, nötrofil kemoreaktanlarının sekestrasyonuna neden olduğu ve böylece nötrofil bağımlı inflamatuvar yanıtı azalttığı varsayılmaktadır (41). LCN2 düzeyi, anemide artmaktadır. Bu artış, demir ve ya eritropoetin aracılı değildir, fakat bu bulgu, demir tüketiminde ve depolardan demirin mobilizasyonunda LCN2'nin olası bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (106).

2.2. GEBELİK, OBEZİTE, DİYABETES MELLİTUS

2.2.1. Diabetes Mellitus

DM, insülin salgılanmasında veya etkinliğinde bir defekten kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. Kronik hiperglisemi, özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere, birçok organın hasarına, işlevlerinde bozulmaya ve yetmezliğe ilerlemesine neden olur. Poliüri, polidipsi, bazen polifaji ile birlikte kilo kaybı ve bulanık görme, belirgin hipergliseminin belirtileridir. Kronik hiperglisemi ile birlikte, büyüme etkilenebilir ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık ortaya çıkabilir. Ketoasidozis veya nonketotik hiperozmolar koma gibi hayatı tehdit eden durumlar ortaya çıkabilir. DM un 5 ayrı tipi (İnsülin bağımlı DM, İnsülin bağımlı olmayan DM, Gestasyonel DM, Malnutrisyon ilişkili DM ve diğer) vardır ve bu ayırım, farklı klinik görünüm ve çevresel ve etyolojik faktörlere göre yapılmıştır (107).

2.2.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM, gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı koyulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (108). GDM prevalansı ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte gebeliklerin yaklaşık % 2.4-7.4'ünde saptanmaktadır (109). Obezite ile çok yakından ilişkili olan GDM ve/veya obezite, hem annenin hem de bebeğin sağlığını tehdit etmektedir. Preeklampsi gelişmesi, üriner enfeksiyon, sezaryen ile doğum oranında artış ve daha önce GDM tanısı almış kadınların yaklaşık 1/3'ünde gelecekte Tip II DM gelişme riski anneyi tehdit etmektedir (10). Bebek açısından bakıldığında ise; makrozomi, doğum travmaları, doğum sonrası hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi, hiperviskozite, RDS, ani bebek ölümü, ileri yaşlarda obezite, Tip II DM ve nörolojik-entelektüel sorunlar gibi birçok risk oluşturmaktadır (6, 8, 16, 110-116). Perinatal mortalite, çeşitli ülkelerdeki çalışmalara göre % 2.3 ile %24.6, makrozomi % 20 ile % 45 ve konjenital malformasyonlar % 3.4 ile % 14 arasında değişmektedir ve bu risklerin birçoğunun gebelik sırasında iyi kontrol edilemeyen

glikoz düzeylerinden kaynaklandığı bilinmektedir (115). Bu nedenle, GDM'un erken tanınması için kullanılabilir biobelirteç araştırmaları, halk sağlığı araştırmalarının en önemli bir konularından biri olmalıdır.

GDM tanımı, tedavi için insülin veya diyet modifikasyonunun önerilip önerilmeyeceği veya hastalığın gebelikten sonra devam edip etmeyeceği ile ilgili durumlara gönderme yapmamaktadır. GDM, genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet, Pregestasyonel Diyabetes Mellitusdur (PGDM). PGDM veya GDM gebelik sonrasında da diyabet açısından dikkatli olunması gereken ve izlemi gereken durumlardır (117). Gebelik sonlandıktan 6 hafta sonra tanı gözden geçirilmelidir ve sayılan kategorilerden birine yerleştirilmelidir: diyabetes, IFG (bozulmuş açlık glikozu), IGT (bozulmuş glikoz toleransı) veya normoglisemi (107).

GDM'u olanların, hiperglisemiye yanıtta, insülin dirençlerinin kontrollerden daha yüksek, glikoz alım hızlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (118).

Gebelikte insülin direncinin progresif bir şekilde arttığı bilinmekle birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat, gebelikteki insülin direncinin, hem glikoz hem de yağ asidi metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (17). Human plasental laktojen (hPL) Human plasental growth hormon (hPGH), progesteron, prolaktin ve kortizol gibi plasental hormonlar insülin direnci artışının nedenlerinden bazılarıdır. HPL, gebelik esnasında 30 kat artar ve pankreastan insülin salgılanmasına neden olur (18). hPGH gebelikte 6-11 kat artabilir ve 20. gebelik haftasından itibaren, maternal hipofiz growth hormonunun yerini alır. Gebelik esnasında bu hormonun da, obesite ve diyabete eğilimi artırdığı düşünülmektedir (17).

Hastalığın suresi, hastanın yaşı ve damarsal sorunların varlığına göre 1974 yılında Priscilla White diyabetli gebeleri sınıflamıştır. Bu sınıflama 1986 yılında American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından gözden geçirilmiştir (119).

2.2.3. Gebelikte Diabetes Mellitus Taraması, Glikoz Tolerans Testleri Ve İnsülin Direncinin Saptanması

GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS TARAMASI

Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı halen tartışmalıdır. Bir hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, risk

altındaki hasta grubunu belirlemektir. Diyabetes mellitusun anne ve fetus üzerindeki olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, risk grubundaki bireylere mümkün olduğunca erken tarama yapmak akılcı bir yaklaşım olacaktır. Diyabetli hastalarda tarama ve tanı için 1980'li yıllardan beri bir çok çalışma grubu oluşturulmuş ve bir fikir birliğine varılmaya çalışılmıştır.

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), GDM öyküsü olmayan hastaların, GDM açısından taranması veya taranmaması ile ilgili kanıtların yetersiz olduğunu bildirmiştir ACOG ve American Diabetes Association (ADA), öykü, klinik görünüm, olası veya önceki bozulmuş glikoz test sonuçları veya diğer anormal laboratuvar bulgularına dayanarak seçici tarama yapılmasını savunmuşlardır (120, 121). American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), yüksek riskli bireyler için 20. haftadan, düşük riskli bireyler için 24. ve 28. haftadan sonra tarama yapılmasını önermektedir (122). Önceki gebelikte/gebeliklerde diyabet varlığı, ailede DM öyküsünün varlığı, anne yaşının 25 veya 30'un üzerinde olması, VKİ>27 veya 30 kg/m² olması, tip II DM için riskli etnik kökenden olma ve birinci derece akrabalarında diyabet olduğuna dair öykü varlığı yüksek risk grubuna işaret eden ve en yaygın olarak kullanılan risk faktörleridir (4, 6, 11, 123).

Risk faktörleri ile yapılan seçici taramada, gebelerin % 10-36'sının taranması gerekliliği ortadan kalkarken, GDM'u olan gebe kadınların yaklaşık % 3'ünün tanısının atlanmış olacağı tahmin edilmektedir (124). Fakat, sadece risk faktörlerinin değerlendirilmesi ile yapılan taramada GDM olan gebelerin % 50'sinin atlanabileceğinin bildirildiği çalışmalar da vardır (125). Risk değerlendirmesi, doğum öncesi ilk başvuruda mutlaka yapılmalıdır. Gebe birey, GDM için yüksek riskli gruptaysa kan glikoz düzeyine bakılmalıdır. Açlık kan glikoz düzeyi > 126 mg/dl ise ya da herhangi bir saatte bakılan düzey 200 mg/dl ise yükleme testlerinden biri yapılmalı ve bu test 24-28. haftalarda tekrarlanmalıdır (5, 8, 11, 124) (**Tablo 2.1**).

Yöntem	Duyarlılık %	Özgüllük %
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glikoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glikoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glikoz (88 mg/dl)	88	78
Açlık glikoz (74 mg/dl)	92	44
50 gr tarama (1.s 140 mg/dl)	59	91
50 gr tarama (1.s 135 mg/dl)	61	88
50 gr tarama (1.s 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

(*F. W. F. Hanna. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet. Med,2002) (16)

Tablo 2.1. GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri*

GLİKOZ TOLERANS TESTLERİ

Gebelerde GDM araştırılmasında 50g, 75g, 100g glikoz yükleme testi kullanılmaktadır. GDM taramasında en sık kullanılan yöntem 1 saatlik 50 g glikoz yükleme testidir. GDM için düşük riskli gebelerde 24-28 gebelik haftaları arasında, yüksek riskli gebelerde ilk prenatal vizitte uygulanabilir. Açlık süresinden bağımsız olarak, 50 g glikoz alınımını izleyen 1. saatte plazma glikoz düzeyi ölçülür. Bu bir tarama testi olduğundan, testin pozitif olduğunu belirleyen eşik değer için tam bir fikir birliğine varılamamış olup, testi değerlendirirken popülasyondaki GDM prevalansı da göz önünde bulundurulmalıdır. En sık kullanılan eşik değer 140 mg/dl'dir. Bu eşik değer ile GDM'u olan kadınların % 80'i belirlenebilir (6).

Eğer tarama testi pozitif ise tanısal test olan 3 saat'lik OGTT uygulanmalıdır. Bu testte bir gecelik açlık sonrası, açlık plazma glikoz örneği alınır, sonra 100g glikoz yüklenir ve 1. 2. ve 3. Saatlerde yükleme sonrası plazma glikoz düzeyleri ölçülür. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde farklı sınır değerleri kullanılabilir. En sık kullanılan kriterler, ADA tarafından kabul edilen kriterlerdir (**Tablo 2.2**) (16).

GDM taramasında kullanılan diğer yöntemler; idrarda glikoz taranması, rastgele kan glikoz ölçümü, AKŞ ölçümü, glikolize hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümüdür. GDM taramasında araştırılmış olan bu ölçümlerin sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır.

	WHO	ACOG	ADA	NDDG
Yükleme	75g	75g	100g	100g
Açlık	-	95 mg/dl	95 mg/dl	105 mg/dl
1.saat	-	180 mg/dl	180 mg/dl	190 mg/dl
2.saat	140mg/dl	155 mg/dl	155 mg/dl	165 mg/dl
3.saat	-	-	140 mg/dl	145 mg/dl

Tablo 2.2. GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerleri (126)

GDM ‘un kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır (109). Bunlar:

1. Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmamalı ve diyet günde en az 150 g karbonhidrat içermelidir.
2. Test, 8-14 saat gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.
3. Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.
4. AKŞ için kan alındıktan sonra 1, 2 ve 3. saatlerde tekrar kan şekere bakılmalıdır.(75g da 3. saate bakılmaz)

Ölçülen kan şekeri düzeylerinden iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa, GDM tanısı konur.

GEBELİKTE İNSÜLİN DİRENCİNİN SAPTANMASI

Gebelikte insulin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar, oglisemik-hiperglisemik klemp metodu, OGTT, intravenoz glikoz tolerans testleri, açlık kan glikoz düzeyi ve açlık insulin düzeyleridir. Bunlar arasındaki “altın standart” yöntem oglisemik-hiperglisemik klemp metodudur. Bu yöntemde sabit miktarda parenteral insulin infuzyonu yapılır ve diğer koldan da yapılan glikoz infuzyonu ile de glikoz bazal düzeylerde tutulur. Bunun sonrasındaki glikoz kullanımına yol açan insulin miktarı belirlenerek insulin direnci doğrudan hesaplanmış olur. Bu yöntem insulin duyarlılığını fizyolojik durumlarda gösterebilmesine karşın, karmaşık ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle geniş kitlelerde uygulaması güç bir yöntemdir (12, 13). Bunun için insulin duyarlılığını hesaplamamızı

sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem araştırmaları devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar klemp metodu ile karsılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç yöntem tanımlamışlardır. Matsuda ve De Fronzo OGTT sırasında glikoz ve insulin düzeylerine göre bir insulin indeksi hesaplamasını ortaya surduler (ISOGTT) (14). Katz ve arkadaşları da, açlık insulini ve açlık glikoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir insulin duyarlılık indeksi tanımladılar (ISQUICKI). Matthews ve arkadaşları ise, değerlendirmede HOMA-IR olarak adlandırılan ve açlık insulin ve açlık glikoz düzeyi ile bir model geliştirdiler (ISHOMA) (15). Bu üç yöntemin de klemlenme yöntemiyle karsılaştırıldıklarında, birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Biz alışmamızda dünyada bu konuda yapılan araştırmalarda daha sık kullanıldığını gördüğümüz HOMA-IR yöntemini kullanmayı tercih ettik. HOMA-IR, beta hücrelerinden insulin salgısı ile karaciğer glikoz ıkısı arasındaki kararlı durumu doğrusal olarak göstermektedir (**Tablo 2.3**). Bu yöntemde hem beta hücrelerindeki insulin üretimi hem de periferik etkilerini yansıttığından daha global bir fikir verir. Ancak iste tam bu noktada bazı eleştiriler de ileri sürülmektedir. ilerlemis Tip II DM'da ileri derecedeki insulin direnci durumlarında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. Ancak gestasyonel diyabette durum tam olarak böyle değildir (16).

$\text{ISHOMA} = \text{Açlık Plazma insulini (mIU/L)} \times \text{açlık plazma glikozu (mmol/L)} / 22,5$
$\text{ISQUICKI} = 1 / \log[\text{açlık Plazma insulini (mIU/L)}] + \log[\text{açlık plazma glikozu (mmol/L)}]$
$\text{ISOGTT} = 10.000 \times \text{açlık Plazma insulini (mIU/L)} \times \text{Açlık plazma glikozu (mmol/L)} \times \text{Ortalama glikoz} \times \text{Ortalama insulin}$
$\text{HOMA-IR} = \text{açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{açlık serum insülini (\mu\text{IU/ml})} / 405$

Tablo 2.3. İnsulin duyarlılığını değerlendirme modelleri

2.3. GEBELİKTE KARBONHİDRAT METABOLİZMASINDAKİ DEğİŞİKLİKLER

Gebelik esnasında fetal gelişim için gerekli enerjinin karşılanabilmesi için, adipogenezin başlangıç dönemi ile ilişkili yağ dokusunun dinamik olarak yeniden düzenlenmesini takiben lipolitik aktivitenin artması gereklidir. Bu değişimler, insanlarda,

primer olarak periferik ve sekonder olarak hepatik düzeyde insülin duyarlılığının azalması ile kolaylaştırılmaktadır (gebeliğin geç döneminde) (127). İnsülinin, iskelet kasları ve beyaz yağ dokusu üzerinde azalan etkisi, maternal periferik dokuların glikoz tüketimini azaltırken, fetoplental ünitenin glikoz tüketimini artırmaktadır (128). Lipid metabolizmasının, adipogenezden kolaylaştırılmış lipolize geçişini sağlayan mekanizmalar bilinmemektedir.

Lipid depolarının regülasyonunun, adiposit-spesifik proteinler (adipositokinler veya adipokinler) tarafından ve insülinin katkısıyla yapıldığı düşünülmektedir. TNF- α , interlökin-6 ve rezistin, insülin etkisini azaltacak şekilde davranırken, leptin ve adiponektin insülin duyarlılığını artırmaktadır (29, 30).

2.3.1. Normal Gebelikte Bazal Glikoz Metabolizması

Anne ve fetüsün ihtiyaçlarını karşılayabilmek için bazal ve postprandial glikoz metabolizması artmaktadır. İlk trimester kadar erken bir dönemde bile, glikoz toleransında progresif değişiklikler olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (18).

Endojen glikoz üretiminin kaynağı olan organ karaciğer ve böbreklerdir. Karaciğer daha büyük bir organ olduğu için, böbreklerle karşılaştırıldığında glikoz homeostazisi açısından daha önemli bir role sahiptir (129). AKŞnin ortalama düzeyi, yaklaşık 90 mg/dL dir; üretilen ve tüketilen glikoz yaklaşık olarak eşittir. Bu dengedeki değişim glikoz metabolizmasında bozukluklara neden olmaktadır.

Gebeliğin ilerlemesi ile açlık glikoz düzeyleri de azalır. Olası etkili faktörler; dilüsyonel etki (artmış plazma hacmi nedeniyle), artmış tüketim (geç gebelik döneminde fetoplental glikoz tüketiminin artışı veya artmış maternal alım) ikincil β -hücre işlevinde artış ve/veya uygun olmayan üretimdir (dolaşımdaki glikoz düzeyine göre karaciğerdeki üretimin az olması) (18). AKŞ azalmasına rağmen, karaciğerin glikoz üretimi artmıştır. Stabil izotop yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda, gebeliğin son üç ayında karaciğerin glikoz üretiminin arttığı görülmüştür (130). ASİ düzeyinde de paralel bir artış olmaktadır. ASİ düzeyindeki artışa rağmen, hepatik glikoz üretimi, insülin tarafından suprese edilebilmektedir (131). Bu durum, annenin karaciğer insülin duyarlılığının azalmasını ve buna bağlı olarak, normal glikoz toleransı olan kadında hepatik glikoz üretiminin supresyonundaki azalmayı açıklamaktadır (132). Ek olarak obez ve normal glikoz toleransı olan kadınlarda ileri gestasyonda insülin infüzyonuna karaciğer yanıtının, pregravid ve erken gebelik dönemlerine

göre düştüğü gözlenmiştir. Bu bulgu, obezite ile hepatik insülin duyarlılığında azalma olduğu bulgusunu desteklemektedir (132).

Uzamiş açlıkta, AKş'deki düşüş çok daha belirgin olmaktadır. Bu bulgu kompanzasyon mekanizmasının tam olmadığını (primer olarak hepatik) veya gebe olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında gebelerde endojen üretimin durakladığını veya en azından azaldığını gösterir.

Sonuçta, açlık glikoz konsantrasyonlarının azalması, β -hücre işlevinin artışına bağlı olabilir ve bu işlev artışı, ASİ konsantrasyonlarında artmaya neden olabilir (18).

2.3.2. Gestasyonel Diyabette Bazal Glikoz Metabolizması

GDM hastalarının serumlarından ölçülen kan glikoz düzeyleri normal sınırların üzerindedir (133). Ancak, karaciğerin bazal glikoz üretimi, GDM olmayan hastalarda olduğu gibidir. GDM'u olan obez kadınların ASİ düzeyleri, GDM'u olmayan kadınların ASİ düzeylerinden yüksektir (134). GDM'u olan kadınlarda, artan insülin konsantrasyonuna ve normal glikoz toleransı olan kadınlarla eř düzeyde endojen glikoz üretimine rağmen, dolaşımdaki glikoz konsantrasyonlarındaki artış olması, glikoz regölasyonu için doku insülin gereksinimi ve pankreas β -hücrelerinin bu gereksinimi karşılama yeteneği arasındaki dengesizlik görüşünü desteklemektedir (18).

2.3.3. Normal Gebelikte İnsülin Duyarlılığı

Bir bütün olarak değerlendirildiğinde, gebelik boyunca insülin duyarlılığı azalır. Gebelikteki periferal insülin yanıtının tahmini değerini, çeşitli deneysel koşullar altında oral veya intravenöz glikoza verilen insülin yanıtının, insülinin glikoza oranının hesaplanması ile bulunur (18).

ERKEN GEBELİK DÖNEMİ

Normal kilodaki gebelerin gebeliklerinin erken döneminde, insülin duyarlılığında % 10 kadar bir düşüş vardır. Obez gebelerde ise % 15 kadar bir artış olduğu saptanmıştır (134). Bu yüzden bazı gebelerde erken dönemdeki insülin ihtiyacı azalmıştır. Gebeliğin erken dönemlerinde, insülin kullanan kadınların insülin gereksinimlerinde azalma olmasının nedeni, insülin duyarlılığındaki göreceli artış olabilir.

GEÇ GEBELİK DÖNEMİ

Gestasyonel yaş arttıkça, insülin duyarlılığı azalır (135). Gebe kadınların eksojen insülin infüzyonuna yanıt olarak gelişen hipoglisemi, gebe olmayan kadınların infüzyon sonrası hipoglisemisi kadar derin değildir (18). Ayrıca, geç gebelik dönemindeki kadınların eksojen glikoza insülin yanıtları da artmıştır. Bergman bilgisayar modellemesinin kullanıldığı çalışmalarda, geç gebelik döneminde insülin aktivitesinin % 50-70 oranında azaldığı görülmüştür (132).

2.3.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta İnsülin Duyarlılığı

GDM'u olan hastaların gebeliklerinin geç dönemindeki insülin duyarlılığı azalması, yaklaşık % 40 kadardır (136). GDM'u olan normal kilodaki ve obez gebeler, vücut ağırlığı açısından eşleştirildikleri kontroller ile karşılaştırılmış ve GDM'u olan gebelerin insülin duyarlılığının daha düşük olduğu saptanmıştır (134, 137). Konsepsiyon öncesinden başlayan ve erken gebelik dönemi boyunca devam eden insülin duyarlılığı değişiklikleri, maternal kilo alımı ve enerji tüketimi ile ters korelasyon göstermektedir. Gebelikten hemen önce DM'u olmayan, fakat GDM gelişen Hispanik kadınlardan oluşan geniş bir kohort ile glikoz toleransı normal sınırlarda olan kadınlarla karşılaştırılmış, GDM'u olan kadınların üçüncü trimesterdeki insülin duyarlılıkları değerlendirilmiştir. GDM'u olan kadınlarda glikoz konsantrasyonundaki düşüşün, diğer gruptan daha az olduğu saptanmıştır (138). GDM'u olan normal kilodaki ve obez gebelerde, hepatik glikoz üretimi supresyonunun azaldığı da bilinmektedir (132). Ayrıca, insülin direnci, sadece glikoz tüketiminin artışıyla değil, hepatik veya endojen glikoz üretiminin supresyonunda da gözlenir. Bu supresyon, serbest yağ asitlerinin insülin tarafından baskılanması ile yakından ilişkilidir ve bu mekanizma GDM'u olan gebelerde de bozulmuştur. Serbest yağ asitleri (FFA) sayesinde insülin supresyonu artmaktadır (138, 139). GDM'u olan kadınlarda, ASİ düzeyleri de bozulmuştur. İnsülinin glikoz üretimi üzerine etkileri ile ilgili direnç, lipolizin supresyonuna direnç ile güçlü korelasyon göstermektedir (18, 138).

2.3.5. Gebelikte İnsülin Direncinin Mekanizması

Gebelikte insülin direncinin progresif bir şekilde arttığı bilinmekle birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat, gebelikteki insülin direncinin, hem glikoz hem de yağ asidi metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (17). Human plasental laktojen, Human plasental growth hormon, progesteron, prolaktin ve kortizol

gibi plasental hormonlar insülin direnci artışının nedenlerinden bazılarıdır. HPL, gebelik esnasında 30 kat artar ve pankreastan insülin salgılanmasına neden olur (138). hPGH gebelikte 6-11 kat artabilir ve 20. gebelik haftasından itibaren, maternal hipofiz growth hormonunun yerini alır. Gebelik esnasında bu hormonun da, obesite ve diyabete eğilimi artırdığı düşünülmektedir (17).

Bu hormonların etkilerinin gebelik süresince artmasının nedeni, artan fetoplasental ünite hacmi ve plasenta hormon düzeylerinin artışıdır. Ayrıca, bu hormonların gebe olmayan kadınlara enjeksiyonu, metabolik değişikliklere (hipoglisemiye neden olmayan hiperinsülinemi gelişir) neden olmaktadır. İn vitro koşullarda bu hormonlar yağ dokusunun insülin cevabını değiştirmektedir (18).

TNF- α , yaşlanma, sepsis ve obezite gibi bazı durumlarda insülin duyarlılığını azaltmaktadır. TNF- α , insülin reseptör otofosforilasyonuna katılan sfingomyelinaz ve seramidleri artıran bir biyokimyasal yolu aktive eder; iskelet kası ve yağ hücresi kültürlerinde insülin reseptörlerini azaltarak sinyal iletimini etkilemektedir (140). Gebelikte, TNF- α düzeyi artar (19). İnsülin duyarlılığını, leptin, kortizol, HPL, insan koryonik gonodotropin (hCG), östrodiol ve progesterondan daha belirgin şekilde etkileyen bir hormondur. Artmış TNF- α 'nın gebelikteki muhtemel kaynağı plasentadır. Plasentadan salınan TNF- α 'nın % 94 ü maternal dolaşıma geçmektedir (18).

Hücre düzeyinde insülin direncinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte iskelet kası ve yağ dokusundaki insülin sinyal kaskadının bozulduğu tahmin edilmektedir.

2.3.6. Gestasyonel Diyabetteki İnsülin Direnci

GDM'ü olan kadınlarla yapılan iskelet kası ve yağ dokusu çalışmaları, GDM'ü olan kadınlarda normal gebelikteki insülin postreseptör sinyal iletimindeki değişikliklerin yanında başka insülin sinyal iletim defektleri de olduğunu göstermiştir. İnsülin reseptörlerinin ünitesinin tirozin fosforilasyonunun bozulduğu saptanmıştır (141). Bu da glikoz transportunda %25 azalma anlamına gelmektedir. Vandat, protein tirozinaz aktivitesini inhibe eder ve GDM'ü olan kadınlarda, vandat'ın bu inhibisyonu yapmadığı gösterilmiştir (142). Fakat GDM kadınlardaki bozukluk sadece bu değildir, ek olarak IRTK aktivitesini bloke eden plazma hücre membran glikoproteini-1 (PC-1) miktarının, gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu artış, iskelet kasında insülin reseptörlerinde fazla miktarda serine/ treonin fosforilasyonuna neden olur ve artmış insülin direncinde artışla sonuçlanır (143). Plasental TNF-alfa, IRS-1'i ve insülin reseptör fosforilasyonunu inhibe

ederek maternal insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Bu mekanizmadaki bir bozukluk GDM patogenezi ve gebelik sonrasında Tip II DM gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (18, 43, 138, 144).

Kollojen benzeri bir protein olan adiponektin sadece adipoz dokularda bulunur ve obezite, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile negatif bir ilişki içindedir (145). Diğer sitokinlerin tersine adiponektin düzeyi, GDM, Tip II DM gibi hastalık durumlarında azalmaktadır (29, 145, 146). Gebelikte de adiponektin düzeyi düşer ve bu düşüş azalmış insülin duyarlılığı ile sonuçlanır (147). Adiponektin ve TNF α , insülin reseptörleri üzerinde karşıt etkiler yaparlar Adiponektin/TNF α oranı insülin duyarlılığı için önemli bir faktör olabilir. Ayrıca, TNFR alt tiplerinden TNFR-1'in TNFR-2'ye oranı, GDM'ü olan hastalarda, normal gebe kadınlardan daha yüksektir (43). İnterlökin-6 ve rezistin de insülin duyarlılığını olumsuz şekilde etkilemektedir (20).

2.3.7. Normal Gebelikteki İnsülin Salgılanması

Gestasyon yaşı arttıkça, i.v. glikoza verilen insülin yanıtı da artmaktadır. Bu artış normal kiloda olanlarda obezlerden daha fazladır. Çünkü, normal kilodaki gebelerin insülin duyarlılığı, obez gebelerin insülin duyarlılığından daha yüksektir (18).

Gebelikteki insülin salgılanmasının artışının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvan deneylerinde β -hücre hipertrofisi ve hiperplazisinin neden olduğu gösterilmiştir (148). İnsan gebeliklerinde de β -hücre hiperplazisi olduğu saptanmıştır (149). Gebeliğin geç dönemlerinde kan glikoz düzeyi ne olursa olsun, insülin salgılanmasının artan β -hücre kitlesi ile doğru orantılı olduğu gözlenmiştir. Protein kinaz A ve C'nin gebelerin pankreatik dokularında gebe olmayanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (18).

2.3.8. Gestasyonel Diyabetteki İnsülin Salgılanması

GDM olgularının çoğunda yetersiz insülin salgılanması vardır ve metabolik sorunlara neden olan en önemli etkidir. GDM'ü olan kadınların % 10-35'inde β -hücre antikoru saptanmıştır (150). GDM'ü olan kadınların beta hücre fonksiyonlarının % 50-70 oranında azaldığı bildirilmiştir (132, 138, 151). GDM'ü olan kadınlarda, artmış insülin direncine rağmen relatif olarak azalmış insülin sekresyonu saptanmıştır. β -hücrelerindeki yıkım, diyabetik olmayanlardan daha ağırdır. GDM'ü olan kadınlarda, insülin sekresyonunda artış olmaktadır. Ancak, bu artış GDM'ü olmayan kadınlardaki artıştan oldukça azdır (18).

Gebelik, insülin direncinde 3 kat kadar bir artışa neden olmaktadır ve ek olarak alınan her 10 kg için 2 kat artmış insülin direnci söz konusudur. Yapılan deneysel çalışmalarda ilaç kullanılarak insülin salgılanma ihtiyacının azaltılmasınıβ -hücre hasarını geriletği gösterilmiştir (152). Ayrıca kronik insülin direncinin varlığı beta hücre hasarını artırmakta ve büyük olasılıkla gebelikten sonraki yaşamın herhangi bir döneminde Tip II DM'a neden olmaktadır (138). Bu fonksiyon kaybı dereceli olarak meydana gelmektedir. GDM sonrası DM gelişim oranı % 20-50 arasında değişmektedir. Gebeliği sırasında GDM nedeniyle insülin tedavisine ihtiyaç duyulan ve VKİ>30 kg/m² olan kadınlarda bu risk 3-4 kata kadar artabilmektedir (153).

Obezite geni tarafından üretilen bir polipeptid olan Leptin yağ dokusu hücreleri tarafından salgılanmaktadır (154). Dolaşımda bulunan leptin düzeyi ile açlık insülin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (155). Leptin günümüzde obezite belirteci olarak ta kullanılmaktadır. (156). Gebelik kilosuna paralel olarak leptin düzeyinde artış görülür. Umbilikal kord leptin düzeyi ile bebek kilosu arasında pozitif bir ilişki vardır (157).

Gebelikte meydana gelen diyabete yakınlık aşağıdaki nedenlere bağlıdır:

1. Gebelikte endokrin pankreasın işlevi değişir (149).
2. Pankreas Langerhans adacık hormonları Glukagon/İnsülin oranı değişmiştir (158).
3. Gebelik yaşı ile orantılı olarak plasental hormon aktiviteleri (hPL, HCS, vb.) insülin direncini artırmaktadır (159).
4. Periferik dokuların insülin duyarlılığı azalmıştır (160).
5. Hedef organların insülin reseptörlerinde azalma/direnç meydana gelmektedir (161).
6. İnsülin karşıtı hormonların etkileri ile insülin salgısında azalma olmaktadır (18).
7. Proinsülin salgısı artmıştır (162).

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbohidrat metabolizmasını etkileyen ve Gestasyonel Diyabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Plasenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır (163). Fetüs

karaciğerinde annenin diyabetinin ağırlığına paralel olarak trigliserid birikimi olduğu saptanmıştır (164).

2.3.9. Gebelikte Kilo Alımı

1950 lerde, gebelik boyunca toplam kilo artışının 7-8 kg ile sınırlı olması önerilmekteydi. Bu önerilerin mantığı, makrozomiye ve komplike doğumları önlemektir. Sezaryen uygulamaları yaygınlaşmaya başlayınca, kilo alımı önerilerinin sınırları daha serbest bir hale geldi. 1990 larda Birleşik Devletler Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine-IOM) gebelik süresince kilo alımını ve obeziteyi obstetrik bir sorun olarak değerlendirdi ve öneriler fetüsün sağlığının korunmasına odaklandı (7). “Gebelik öncesi vücut ağırlığını” temel alan önerilerde, normal kiloda olanların 11.5-16 kg kadar, aşırı kiloluların 6.8-11.5 kg, obezlerin ise 6.8 kg kadar kilo almaları önerilmiştir. Gebelik öncesi VKİ’leri düşük olan gebelerin gebelik boyunca aldıkları kilo miktarının obezlerden daha yüksek olduğu, büyük ölçekli çalışmalarla gösterilmiştir (165).

Vücut ağırlığı sınıflaması, WHO ve NIH tarafından aşağıda listelenmiştir:

- Normal kilo, $24.9 \text{ kg/m}^2 \geq \text{VKİ} \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$
- Aşırı kilolu, olarak, $29.9 \text{ kg/m}^2 \geq \text{VKİ} \geq 25 \text{ kg/m}^2$
- Obezite, $\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ veya daha fazla

Obezite ise, Sınıf I ($34.9 \text{ kg/m}^2 \geq \text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), Sınıf II ($39.9 \text{ kg/m}^2 \geq \text{VKİ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) ve Sınıf III veya aşırı obezite ($\text{VKİ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) şeklinde 3 ayrı kategoriye ayrılmıştır (165).

16.000 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada, Sınıf I ve Sınıf II obezite sınıfına giren kadınlarda, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabet ve fetal makrozomi riskinin VKİ, 30’un altında olanlardan yüksek olduğu saptanmıştır (166).

GEBELİKTE GLİKOZ METABOLİZMASINI ETKİLEYEN HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER

Gebe olmayan kadınlarda, endokrinolojik kontrol, santral sinir sistemi tarafından algılanan uyaranların hipotalamus tarafından hipofiz bezine iletilmesi ile sağlanır. Hipofiz salgıları ise, metabolik hızı, büyümenin gidişini, strese karşı korunma mekanizmalarını, ve üremeyi düzenlemektedir.

Normal gebe kadında, annenin hedef endokrin organları sadece hipofiz tarafından değil, fetoplazental ünite tarafından kontrol edilmektedir (150, 167). Maternal hipotalamo-hipofizer endokrin hedef organ aksı fetoplazental ünite tarafından baskılanmaktadır. Orta ve geç gebelik dönemlerinde hormon sekresyonu, doğrudan plasentadandır (150). Gebelikte insülin direncinin progresif bir şekilde arttığı bilinmekle birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat, gebelikteki insülin direncinin, hem glikoz hem de yağ asidi metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (17).

İnsülin direncinin olası nedenleri aşağıda listelenmiştir:

- Progesteron
- Plasental laktojen- *Pankreatik β -hücrelerinin proliferasyonunu indükler ve işlevini artırır* (168).
- Prolaktin-*İnsülin direncini stimüle eder.*
- İnsan Plasenta kaynaklı büyüme hormonu- *İnsülin direncini stimüle eder.*
- Serbest kortizol
- Triiyodotironin

Progesteron, plasental laktojen, prolaktin, kortizol ve plasental büyüme hormonu gebelikte serum düzeyleri yükselen hormonlardır. Bu ajanların hepsi, insülin rezistansını tetikler, lipolizi artırır, yağ mobilizasyonuna neden olur ve glikoz tüketimini azaltır (169, 170). hPL, gebelik esnasında 30 kat artar ve pankreastan insülin salgılanmasına neden olur (171). Klasik çalışmalar, plasental laktojenin, serum insülin konsantrasyonundaki artışa rağmen, plazma glikozunu artırdığını göstermiştir (150). Başka bir çalışmada da, prolaktinin, benzer bir kontrainsülin etkisi olduğu bulunmuştur (172). hPGH, gebelikte 6-11 kat artabilir ve 20. gebelik haftasından itibaren, maternal hipofiz growth hormonunun yerini alır. Gebelik esnasında bu hormonun da, obezite ve diyabete eğilimi artırdığı düşünülmektedir (17). Fakat, 2002 yılında yapılan bir çalışmada, gebelikte hCG, östrodiol, progesteron, hPL ve kortizol ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (19).

Birinci trimesterde, fetüsün besin gereksinimi çok azdır ve normal koşullarda anne, yağ dokusu kitlesinin artmasını sağlayacak miktarda besin alır. Üçüncü trimesterde, anabolik birinci trimesterin tersine katabolik bir süreç başlar (173). Çünkü, büyüyen fetüsün artan besin ihtiyacının karşılanması, annenin insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkan azalmış enerji ve besin tüketimi ile kolaylaşır. Ayrıca, insülin direnci ile birlikte yağ asidi mobilizasyonunda artış olur ve yağ asitleri kasların kasılmasında alternatif bir enerji kaynağı olur. Glikoz ise, maternal beyin işlevi ve gelişen fetüsün enerji

gereksiniminin sağlanması için ayrılır (150). Diabetik gebelerde, bu süreç daha abartılı bir hal alır ve maternal hiperglisemi nedeniyle glikozun fetüse transportunda çok ciddi artış olur. Fetüsün yanıtı, kendisinin insülin salgısını artırarak aşırı miktardaki yağ asidi ile baş etmeye çalışmak şeklindedir (150).

Hayvan ve insan çalışmalarında, eksojen insülinin hipoglisemik etkilerine azalmış duyarlılık olduğu bildirilmiştir (150).

Çok sayıda hormonun, insülin direnci üzerine aynı etkiyi yapıyor olması tesadüf değildir. Normal bireylerin hipoglisemiden korunması bağlamında düşünüldüğünde yanıtı yaklaşmış oluruz. Hipoglisemide, beyin işlevleri çok hızlı bir şekilde bozulmaktadır ve çeşitli hormonlar (kortizol, büyüme hormonu ve epinefrin) hipoglisemi ile baş etmek üzere çok hızlı bir şekilde yükselir (174). Benzer şekilde, hipoglisemi maternal beyin işlevlerini bozarken, fetüsün büyüme ve gelişmesini de olumsuz yönde etkileyecektir. Çünkü, glikoz gelişen fetüs için primer enerji kaynağıdır. İlginç olarak, bu süreç, fetoplasental ünitenin büyüme ve gelişmesi ile çok yakından ilişkilidir (150).

2.4. OBEZİTE, GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS ve GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

Obezite ABD ve gelişen dünyada epidemik bir durumdur (2). Obezite ve diğer sağlık problemleri arasındaki ilişki, temel halk sağlığı sorunlarından biridir. Günümüzde, doğurganlık çağındaki Amerikalı kadınlarının %60'ı aşırı kilolu ya da obezdir (175).

Obezite, geçtiğimiz son 20 yıl içerisinde ABD'de hızla artmıştır. Bugün ABD de 20 yaş üzeri kadınların 2/3'nin VKİ>25 kg/m² dir ve aşırı kilolu olarak değerlendirilmektedirler. Bu kadınların yaklaşık yarısı obez sınıfında (VKİ>30 kg/m²), % 4.9'u ise aşırı obez grubundadır (VKİ>40 kg/m²). 1999 yılından 2002 yılına kadar olan süre içerisinde, doğurganlık çağındaki kadınların (20-39 yaş arası) %29.1'inin obez, %25.4'ünün aşırı kilolu olduğu bulunmuştur. Etnik gruplara göre bu oran değişmektedir. Örneğin. Hispanik olmayan beyaz kadınların %49'u, siyah kadınların ise %70'i aşırı kilolu ya da obezdir (3).

Obesite ve yüksek VKİ; preeklampsi, konjenital malformasyonlar, preterm doğum, sezeryan ile doğum ve artmış anne ve bebek morbidite oranı gibi gebelik komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır (7, 176).

1644 obez gebe ile 3288 normal ağırlıklı gebelerin karşılaştırıldığı bir çalışmada obez gebelerde, erken düşük frekansının arttığı ve yineleyen erken düşükle daha sık karşılaşıldığı görülmüştür (177). 24,505 Gebe ile Danimarka da yapılan bir çalışmada, ölü doğum ve neonatal ölüm frekansının obezlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (113).

Gebelikte VKİ >35kg/m² GDM için risk olarak bilinmektedir. İyi kontrol edilmeyen GDM olgularında, doğumda respiratuar distress sendromu, preeklampsi, preterm eylem ve fetal ölüm riski artmaktadır (128, 178, 179). GDM annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları genellikle, 4000 g üzerindedir ve doğum sırasında omuz distozisi olabilir (3). Diyetle veya insülin ile tedavi edilen GDM hastaları ile yapılan bir çalışmada normal kilolu anneler ile karşılaştırıldığında, obez kadınların artmış risklerinin devam ettiği gösterilmiştir. GDM’u olan kadınların % 15-50’sinin, doğum sonrasında glikoz intoleransı devam etmekte veya DM tanısı aldıkları saptanmıştır (180, 181). Diabetik annelerin çocuklarının % 6-12’sinde, kardiyak defektler, iskelet deformiteleri, anensefali, spina bifida gibi konjenital malformasyon gelişmektedir (182). Maternal DM, aynı zamanda çocuğun obez ve Tıp II DM olmasına da neden olabilir (3).

Maternal obezite ve aşırı kilo alımı hem anne hem de bebek için artmış komplikasyon riski demektir.

VKİ’ndeki her 1 kg/m² artışı için preeklampsi riski % 0.54 oranında artmaktadır (183). Çalışmaların çoğunda obezitenin erken doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (184-186). Haftada 0.65 kg dan fazla kilo alan gebeler erken doğum açısından risk altındadırlar. GDM den bağımsız olarak, obezite, sezaryen ile doğum gerekliliğini artırmaktadır. Sezaryen de artmış anne ve bebek morbiditesi demektir (176).

Bir çok çalışmada VKİ artması ile diğer gebelik komplikasyonlarının da arttığı gösterilmiştir. Aşırı kilolu annelerde, artmış idrar yolu enfeksiyonu, hipertansiyon, gebelik toksemisi riski artmıştır ve bu annelerin hastanede kalış süreleri daha uzundur (3). Kadınların vücut ağırlıklar arttıkça, GDM ve preklemsi riskleri de artmaktadır (187)

2.5. OBEZİTE VE İNFLAMASYON

Yakın zamanda yapılmış olan çarpıcı bir keşif, obezitenin, yağ dokusundaki düşük dereceli inflamasyon süreci ile ilişkisidir (188, 189). Yağ hücreleri ile immün sistem arasındaki bağlantının altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir.

Obezite, anormal adipokin üretimi ile karakterize bir kronik inflamatuar yanıtla ilişkilidir. Bazı pro-inflamatuar sinyal iletim yollarının aktivasyonu, inflamasyonun çeşitli biyolojik belirteçlerinin harekete geçmesine neden olur (189). Vücut ağırlığında bir azalma

olduğunda, bu biyolojik parametreler düşer ve hatta normal sınırlara ulaşabilir. Bu ilişki anlamlıdır ve çeşitli hayvan modelleri, bu inflamatuvar süreçlerin, obezite ve obezitenin insülin direnci, Tip II DM ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbid durumları ile nedensel bir ilişkisinin olduğunu düşündürmektedir (33).

Yağ hücrelerinin metabolik işlev bozukluklarındaki rolü uzun zamandır bilinmektedir, fakat inflamatuvar süreçlerdeki potansiyel rolü, yeni bir kavramdır. Yakın zamanda elde edilen çeşitli bulgulara göre yağ hücreleri, kompleman aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokin üretimi gibi bazı özellikleri immün sistem hücreleri ile paylaşmaktadırlar (190, 191). Yağ hücresi prekürsörlerinin bazı özellikleri makrofajlara benzemektedir. Periadipositler, çeşitli uyarımlarla gözlenebilen fagositoz kapasitesine sahiptir. Ayrıca, yağ hücrelerinin biyolojisi için gerekli olan transkripsiyon faktörü, sitokinler, inflamatuvar sinyal ileten moleküller ve yağ asidi taşıyıcıları gibi molekülleri kodlayan genler, makrofajlarda da eksprese edilmekte ve işlev görmektedir (33). Obezite ilişkili inflamatuvar belirteçler (ORIM-Obesity-related inflammatory marker) olarak adlandırılan C-reaktif protein, TNF- α , IL-6, leptin (inflamatuvar) ve adiponektine (antiinflamatuvar) bağlı inflamatuvar süreç kilo kaybı ile gerilemektedir (34). Ayrıca, sağlıklı bireylerde, VKİ ile CRP düzeyleri arasında korelasyon vardır. IL-6'nın, karaciğerde CRP üretimini artırdığı bildirilmiştir. İlginç bir bulgu da, artmış CRP düzeyi olan obez hastalarda, yağ dokusunun IL-6 içeriğinin daha yüksek bulunmuş olmasıdır (192). CRP düzeyi daha yüksek olan obez bireylerde 3-4 yıl içinde Tip II diabet gelişme riski iki kat fazladır (33). IL-8 ve IL-18'in serum düzeylerinin, abdominal obezite ile pozitif, insülin duyarlılığı ile negatif korelasyon ilişkisi gösterdiği bulunmuştur (188).

2.5.1. TNF- α

TNF- α , çeşitli hayvan modellerinde beyaz yağ dokusunda eksprese edildiği gösterilen, fakat esas olarak makrofajlar tarafından üretilen pro-inflamatuvar bir sitokindir ve rekombinant TNF- α , serin rezidüsündeki IRS -1'in fosforilasyonu yoluyla ortaya çıkan insülin direncinin patofizyolojisinde majör bir rol oynamaktadır. Bu fosforilasyon, IRS-1'in insülin reseptör beta alt ünitesi ile etkileşimine engel olmaktadır (193). TNF- α reseptörü olmayan farelerde ise insülin duyarlılığı artmıştır (190). TNF- α , subkutan ve derin yağ dokusu depolarında az miktarda eksprese edilmektedir ve bu ekspresyonun modifikasyonu, her zaman obeziteye eşlik etmeyebilir. Leptin ve diğer adipokinlerin sistemik etkilerini kapsayan diğer mekanizmaların, makrofaj gibi hücreler yoluyla TNF- α sekresyonunu indüklediği varsayılabilir (33).

2.5.2. İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6, birçok hücre tarafından (fibroblastlar, endotel hücresi ve monositler gibi) ve yağ dokusu gibi birçok dokuda üretilmektedir (194, 195). Dolaşımdaki IL-6'nın % 10-35'i yağ dokusu kaynaklıdır (196). IL-6'nın asıl etkilerinden biri, hepatik CRP üretimidir ve CRP üretiminin, kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız, majör risk belirteçlerinden biri olduğu bilinmektedir. IL-6'nın, obezite, inflamasyon ve koroner arter hastalığı arasındaki bağlantıda, merkezi bir rol üstlendiği ileri sürülmektedir. Ayrıca, insülinin etkinliğini azaltmaktadır (33).

2.5.3. Leptin

Leptin, *ob* geninin bir ürünüdür ve neredeyse tamamı beyaz yağ dokusu tarafından eksprese edilmekte ve üretilmektedir (197). Leptinin dolaşımdaki düzeyinin ve yağ dokusundaki mRNA ekspresyonunun, VKİ ve yağ kitlesi ile güçlü ilişkisi vardır (198, 199). Leptin, santral sinir sistemi düzeyinde, beslenmenin düzenlenmesi ve enerji tüketiminde anahtar role sahip olmasının yanında, obezitedeki düşük dereceli inflamatuvar durumla da ilişkilidir (200). Çünkü, leptinin periferal biyolojik etkileri, bu molekülün sitokin benzeri yapısından kaynaklanmaktadır. Leptin eksikliği olan fare veya insanlar, farklı bir immün sistem görünümü sergilerler. Leptin reseptörleri sitokin sınıf I reseptör ailesindedir ve birçok araştırmada, obezite dışındaki durumlarda bile, artmış inflamatuvar yanıt ile hiperleptinemi arasında ilişki olduğunu bildirilmiştir. Leptin düzeylerinde azalma, açlık-ilişkili immüsupresyondan sorumlu olabilir (33). Ayrıca, TNF- α 'nın makrofajlar tarafından üretilmesi ve aktive edilmesi, leptin tarafından kontrol edilmektedir.

2.5.4. Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusunda yüksek miktarda eksprese edilmektedir. Adiponektin düzeyleri, obez bireylerde ve Tip II diabet hastalarında ve koroner kalp hastalığı olanlarda düşük bulunmuştur (201-203). Adiponektinin dolaşımdaki düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır (204). Obezite- özellikle abdominal obezite ile adiponektinemi arasında ters korelasyon vardır (205). Ateroskleroz ve insülin direncine karşı koruyucu bir rolü olabilir. Adiponektin, TNF- α ile indüklenen inflamatuvar yanıtı modüle ediyor olabilir (206). Çünkü, adiponektin, makrofajlardan TNF- α sekresyonunu azaltmaktadır. TNF- α ve IL-6, insan yağ hücresinde adiponektinin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (33).

2.5.5. Rezistin

Rezistin, yağ hücrelerindeki tiyazilodinedionların yeni moleküler hedefidir ve yağ hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir (207-209). Obez rodentlerde,

dolaşımdaki ve yağ dokusundaki rezistin düzeyinin arttığı ve tiyazilodinedionlar ile tedavi sonrasında rezistin düzeylerinin düştüğü saptanmıştır (33). Ayrıca, rekombinant rezistinin immüno-nötralizasyon özelliği, insüline dirençli obez hayvanlarda insülin duyarlılığını artırırken, kontrol grubundaki normal kilodaki hayvanlarda insülin direncini indüklemektedir (210). Bir çok çalışmada, plazma rezistin düzeyleri ile VKİ ve insülin direnci arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur (33).

2.5.6. Lipokalin-2

LCN2, lipokalin ailesinin bir üyesidir ve akut faz yanıt proteinlerinden biridir. IL-1 β ve leptin tarafından güçlü bir şekilde indüklenmektedir. İnterferon- γ (IFN- γ), tek başına LCN2 upregülasyonu yapamazken, IL-1 β tarafından gerçekleştirilen upregülasyonu artırabilir (211). “Demir-içermeyen LCN2 apoprotein” çeşitli hücre tiplerinde apoptozisi indüklerken, “demir-içeren holo LCN2” apoptozisi önleyebilmektedir (73). LCN2’nin pankreatik β -hücrelerine etkisi çalışılmamış bir konu olmakla birlikte; IL-1 β , IFN- γ ’nın, pankreatik β -hücrelerindeki inflamasyon-ilişkili genleri sinerjistik olarak regüle ettikleri iyi bilinmektedir (212).

3T3-L1 hücrelerine LCN2 uygulanmasının, glikoz uptake üzerine TNF- α etkisini, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), IRS-1 ve glikoz transporter4 ekspresyonunu ve adiponektin ve leptin sekresyonunu azalttığı; TNF- α ’nın LCN2 üretiminin güçlü bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (213).

Obezitede, yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonunda artış olmaktadır (214). Makrofaj infiltrasyonundan sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmalar bilinmemektedir. Yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonundaki artış, obezite ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon durumunun nedeni ve/veya sonucu olabilir.

2.5.7. Matriks Metalloproteinaz (MMP)

Birçok inflamatuvar süreçte yer alan matriks metalloproteinaz, obezite gelişiminde de ekspresyonu artan bir moleküldür. Matriks metallo proteinaz ailesi, matriks proteinlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlamaktadır (215). Obezite gelişiminde ortaya çıkan yeniden modellemede (remodeling) merkezi bir rol alan MMP’lerin üretimi aracılığı ile ekstrasellüler bileşenlerin modülasyonunu sağlar (216). Bu modülasyon ile yağ hücresi farklılaşması sırasında, insan yağ dokusu hücrelerinden MMP-2 ve MMP-9 salgılanmaktadır (216, 217). LCN2, 125 kDa ağırlığındaki MMP-9 ile kovalent bir heterodimer oluşturur ve

MMP-9'u yıkımdan korur. Bu bulgulara dayanarak, LCN2'nin adipogenezis veya obezite gelişimine dolaylı bir etkisi olabilir (218).

2.6. MATERNAL OBEZİTE VE GEBELİKTE İNFLAMASYONUN BELİRTEÇLERİ

Maternal obezite, kadınları giderek artan sıklıkta etkileyen, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Obezite, gebe kadınların, metabolik, vasküler ve inflamatuvar regülasyon bozukluklarına yatkınlıklarını artırmaktadır. Gebe olmayan bireylerle yapılan çalışmalarda, yağ dokusunun makrofajları devreye sokabildiği, inflamasyonu artırabildiği, nekroza neden olabildiği ve TNF- α , IL-6, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), indüklenebilir nitrik oksit sentetaz, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerde eksprese edilmesine neden olduğu gösterilmiştir (31). Obezitedeki proinflamatuvar durum, preeklampsinin patofizyolojisine de katkıda bulunmaktadır. Gerçekten de, obezite ve insülin direnci, kadınların preeklampsiye yatkınlığını artırmaktadır (219). Th1/Th2 ve NK gibi immün sistem hücrelerinin bozulmuş aktivasyonunun preeklampside rol oynadığı bilinmektedir. Tip-1 Thelper immün aktivitesinin, IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi Th-1 tip sitokinleri üretimi ve salgılanmasının, klinik olarak kanıtlanmış preeklampside arttığı bildirilmiştir (32).

Madan ve ark yaptığı bir çalışmada, gebelikte, leptin ve yüksek duyarlıklı C-reaktif proteinin VKİ ile paralel bir artış gösterilmiştir. Aynı çalışmada MCP-1'in morbid obez annelerde anlamlı düzeyde arttığı, IL-2'nin VKİ ile U-biçimli bir ilişki içinde olduğu bulunmuştur. TGF- β 1, hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve TNF - α düzeylerinin gebelerde, VKİ ile ilişkili olmadığı bu çalışmanın önemli bulguları arasındadır (31).

Diğer bir çalışmada, gebelikte, TNF- α düzeyi nin arttığı bildirilmiştir. İnsülin duyarlılığını, leptin, kortizol, HPL, insan koryonik gonodotropin (hCG), östrodiol ve progesterondan daha belirgin şekilde etkileyen bir hormondur (19). Artmış TNF- α 'nın gebelikteki muhtemel kaynağı plasentadır. Plasentadan salınan TNF- α 'nın %94 ü maternal dolaşıma geçmektedir (18). Söz edilen son iki çalışmadan birincisinde, gebelerin TNF- α düzeyleri normal kontrollerin TNF- α düzeyleriyle karşılaştırılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ayaktan başvuran ikinci trimesterdeki, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan (n=29) ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olan (n=27) gebeler ve gebe olmayan kontrol grubu (n=29) ile yürütüldü. Olgular, çalışmaya katılmadan önce, çalışma konusunda bilgilendirildi ve çalışmaya gönüllü olarak katıldı. Çalışmaya katılan hastalar bilgilendirildikten sonra, katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onay alındı.

Tüm hastalarda aşağıda belirtilen labaratuvar parametrelerine bakıldı:

1. Demografik özellikler: Tüm hastaların yaşı, kilosu, boyu, vücut kitle indeksi saptandı.
2. Hastalardan tam kan sayımı, total biyokimya, idrar tahlili, idrar kültürü, 50 gr. OGTT veya risk faktörü(makrozomik bebek öyküsü birinci derece akrabalarda DM öyküsü olan)olan gebelerde 100 gr. OGTT, plazma LCN2 düzeyleri değerlendirildi. Plazma LCN2 düzeyi tespiti için alınacak kan örnekleri rutin poliklinik kan istemleri ile birlikte yapıldı. Hastalarda, Plazma LCN2 düzeyi için herhangi bir ücret talep edilmedi ve hastalardan ayrıca kan alınmadı.
3. Hastalara rutin poliklinik muayeneleri ve rutin olarak bu dönemdeki hastalara uygulanan obstetrik ultrason uygulaması yapıldı.

Her üç grubun LCN2 düzeyleri, ikili olarak karşılaştırıldı. Her katılımcıdan, periferden 5 ml. venöz kan örneği EDTA'lı tüpe alınarak elde edilen plazma -20° C saklandı. Örnekler Sandwich ELİSA, Biotin işaretli antikor yöntemi *BioVendor Research and Diagnostic Products Human Lipokalin-2/Lipokalin-2 ELISA Cat.No:RD191102200R(BioVendor ,LLC,1463 NC,USA)* kiti ile çalışıldı. LCN2 düzeylerinin belirlenirken, 450 nm'de absorbans standart LCN2 konsantrasyonu ile orantılıdır. Standart eğri kullanılarak konsantrasyon hesaplandı.

Çalışmaya alınma kriterleri

İkinci trimester gebe hastalarda çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 18-35 yaş arasında olmak
2. Hormonal veya sistemik ek patolojisi olmamak

Kontrol grubu hastalarda çalışmaya alınma kriterleri:

1. Kontrol grubuna 18-35 yaşları arasında, 21-35 günlük düzenli menstruel siklusu olan, polikliniğimize jinekolojik yakınmalar ile (örn. vajinit, servisit,) başvuran, herhangi bir endokrinolojik patolojisi olmayan VKİ 25 kg/m^2 ve altı kadınlar dahil edildi.

2. Gönüllü olarak çalışmaya katılmak isteyen kişiler

Çalışmaya alınmama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Tanı konulmuş tip I ve Tip II veya GDM, hipertroidi, hipotroidi, cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar,

2. Neoplazi öyküsü,

3. Pnömoni, Romatoid Artrit, Behçet ve Crohn gibi inflamatuvar hastalıklar,

4. Oral kontraseptif, steroid, GnRH agonisti veya antagonisti, progesteron gibi ilaç kullanımı,

5. Hastada kollajen doku hastalığı olması,

6. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar,

7. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar,

8. Ateroskleroz, DM ve gestasyonel veya kronik hipertansiyon gibi bir sistemik hastalığı olması,

9. Tromboembolik olay öyküsü varlığı,

10.Çoğul gebelik,

11.Prematür membran rüptürü,

12.Polihidramnios veya oligohidramnios,

13.Gebelik esnasında ortaya çıkan enfeksiyöz olaylar.

İkinci trimester gebe hastalar ve kontrol grubunda çalışmadan çıkarılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Hastanın kendi isteği ile çalışmadan vazgeçmesi,

2. İşlem sırasında hastada ciddi komplikasyon gelişmesi,

3. Hastanın uyumsuzluğu,

4. Major depresyonu olan hastalar

Çalışmaya katılan tüm bireylerin ilk başvurularında yaş, kilo, boy oranları kaydedildi. Vücut ağırlığı/boy² (kg/m^2) formülü ile vücut kitle indeksleri hesaplandı. Gebe katılımcıların, gebe kalmadan önceki ve başvuru anındaki vücut kitle indeksleri hesaplanıp kaydedildi. Anamnezleri alınıp, gravida, parite, abortus, küretaj bilgileri kaydedildi. Özgeçmiş ve soygeçmişte herhangi bir hastalık olup olmadığı, özellikle makrozomi öyküsü ve DM varlığı sorgulanıp sonuçları kaydedildi.

Katılımcıların rutin tam kan sayımları, AKŞ düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri yapıldı ve değerleri kaydedildi.

Katılımcılara, 50 gr. OGTT veya risk faktörü (makrozomik bebek öyküsü, birinci derece akrabalarda DM öyküsü olan) olan gebelerde 100 gr OGTT uygulandı. Tüm olgularda, bazal kan glukoz ve insülin ölçümü yapıldı.

İnsülin direnci, bazal insülin ve glikoz değerleri esas alınarak HOMA-IR, açlık kan şekeri (mg/dl) X açlık insülini (μ IU/ml) / 405 yöntemiyle hesaplandı. Bu yöntemle göre, HOMA-IR değeri insülin direnci ile doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar yüksek ise insülin direnci o kadar yüksektir. HOMA-IR skoru kesin bir değer olmamakla birlikte, her toplum için kendi normal değerinin hesaplanması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, Türk toplumunda HOMA-IR testinin insülin direnci varlığının alt sınırı 2,2 dir. Bu değer cinsiyet farkı gözetmediği gösterilmiştir.

Veriler, bu çalışma için hazırlanmış bir forma kaydedildi ve bilgisayara aktararak istatistiksel değerlendirme yapıldı.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.0 (Inc.,Chicago,Illinois,USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro Wilk testi ile incelendi. Üç grup demografik özellikler ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılırken, değişkenler normal dağılmadığı için Kruskal Walls testi; ikili grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı analiz sonuçları, ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) olarak ifade edildi. Gebe kalmadan önceki ve sonraki vücut kitle endekslerine göre olguların demografik özelliklerini karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Biyokimyasal parametreler ile LCN2 arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Tüm incelemelerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. GEBE GRUPLARI VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Araştırmaya katılan bireylerden, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların, gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.402) (**Tablo 4.1**).

Beklendiği üzere, bu üç grubun vücut ağırlıklarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi (p<0.001). Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan grubun vücut ağırlığı ortalaması, diğer grupların vücut ağırlığı ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (**Tablo 4.1**).

Üç grubun boy uzunluğu ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulundu (p=0.015). Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan grubun boy uzunluğu ortalaması, diğer grupların boy uzunluğu ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (**Tablo 4.1**).

Gebelerden oluşan iki grubun gestasyonel yaş ortalamaları arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.175) (**Tablo 4.1**).

Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gruba, VKİ<25 kg/m² olan grubun gebelik sırasındaki kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık devam etmekteyken (p<0.001), bu iki grubun gebelik boyunca aldıkları kilolar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.558) (**Tablo 4.1**).

Araştırmaya katılan bireylerin VKİ değerleri incelendiğinde, üç grup arasında VKİ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p<0.001). Bu farkın, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların VKİ ortalamasının, diğer iki grubun VKİ ortalamalarından yüksek olmasından kaynaklandığı belirlendi (her bir karşılaştırma için p<0.001) (**Tablo 4.1**).

Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebelerin kilo alımı (6.4±2.7 kg; 0-11 kg aralığında) ile gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olan gebelerin kilo alımı (7.3±3.5 kg; 1-14 kg aralığında) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0.558) (**Tablo 4.1**).

	Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m ² n=29	Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m ² n=27	Kontrol grubu n=28	P
Yaş* (yıl)	24.40±4.09	24.50±4.81	25.93±5.20	0.402
Vücut ağırlığı* (gebelik öncesi)(kg)	73.30±10.20	54.3±5.50	55.5±6.13	<0.001
Gebelikte vücut ağırlığı (kg)	79.70±10.0	61.60±6.50	-	<0.001
Gebelikte kilo alımı (kg)	6.40±2.70	7.30±3.50	-	0.558
Boy* (metre)	1.59±0.65	1.61±0.50	1.62±0.05	0.015
Gebelik öncesi VKİ* (kg/m ²)	29.28±3.64	20.83±1.82	20.86±1.93	<0.001
Gestasyonel yaş (hafta)	25.83±1.60	25.26±1.48	-	0.175

*Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri.

Çalışmadaki iki gebe grubunun, gravida, parite, abortus ve yaşayan bebek sayıları açısından farklı olduğu gözlemlendi (p değerleri sırasıyla; <0.001, <0.001, 0.042 ve <0.001 dir). Dilatasyon&küretaj açısından ise gebe grupları arasında fark saptanmadı (p=0.471) (Tablo4.2).

								Toplam		P
		Gebelik öncesi BMI>25 kg/m ²		Gebelik öncesi BMI<25 kg/m ²		Kontrol grubu				
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Gravida	0	0	0,0	0	0,0	26	100,0	26	100,0	<0,001
	1	2	14,3	12	85,7	0	0,0	14	100,0	
	2≤	27	61,4	15	34,1	2	4,5	44	100,0	
Parite	0	5	11,6	12	27,9	26	60,5	43	100,0	<0,001
	1	10	47,6	11	52,4	0	,0	21	100,0	
	2≤	14	70,0	4	20,0	2	10,0	20	100,0	
Abortus	0	18	26,9	23	34,3	26	38,8	67	100,0	0,042
	1	7	58,3	3	25,0	2	16,7	12	100,0	
	2≤	4	80,0	1	20,0	0	,0	5	100,0	
Dilatasyon küretaj	0	25	32,1	26	33,3	27	34,6	78	100,0	0,471
	1	3	60,0	1	20,0	1	20,0	5	100,0	
	2≤	1	100,0	0	,0	0	,0	1	100,0	
Yaşayan	0	5	11,6	12	27,9	26	60,5	43	100,0	<0,001
	1	10	45,5	12	54,5	0	,0	22	100,0	
	2≤	14	73,7	3	15,8	2	10,5	19	100,0	

*Ki-kare testi

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan bireylerin obstetrik özgeçmişleri

Araştırmaya katılan bireylerin özgeçmişleri incelendiğinde, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan grubun bireylerinin %75,9'unda özellik olmadığı, %24,1'inde makrozomik bebek

öykü olduğu, gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olan grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinin makrozomik bebek öyküsü olmadığı saptandı (p<0.001) (**Tablo 4.3**).

Araştırmadaki gebe grupları arasında, ailelerinde DM varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.380). Kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinin soygeçmişlerinde DM saptanmadı (**Tablo 4.4**).

	Özgeçmiş				Toplam		P
	Makrozomik bebek öyküsü olmayanlar		Makrozomik bebek öyküsü olanlar				
	N	%	N	%	N	%	
Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m²	22	75.9	7	24.1	29	100.0	<0.001
Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m²	27	100.0	0	0.0	27	100.0	
Kontrol grubu	28	100.0	0	0.0	28	100.0	

*Ki-kare testi

Tablo 4.3. Çalışmaya katılan bireylerin makrozomik bebek öyküsüne göre dağılımı

	Soygeçmiş				Toplam		P
	Ailede DM(+)		Ailede DM(-)				
	N	%	N	%	N	%	
Gebelik Öncesi VKİ>25 kg/m²	7	24.1	22	75.9	29	100.0	0.380
Gebelik Öncesi VKİ<25 kg/m²	4	14.8	23	85.2	27	100.0	

*Ki-kare testi

Tablo 4.4. Çalışmaya katılan bireylerin DM açısından soygeçmişleri

4.2.ÇALIŞMAYA KATILAN BİREYLERİN BİYOKİMYASAL PARAMETRELER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmadaki her üç grubun ALT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.252). Her iki gebe grubunun AST değerlerinin, kontrol grubunun AST değerlerinden daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.006). Gebelik

öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebeler ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003). VKİ<25 kg/m² olan gebeler ile kontrol grubunun AST değerleri arasında da anlamlı farklılık olduğu bulundu (p=0.060). Ancak, üç grubun AST ve ALT değerleri normal sınırlar içindeydi (**Tablo 4.5**).

Üç grubun üre sonuçları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p=0.363). Her iki gebe grubunun kreatinin değerlerinin, kontrol grubunun kreatinin değerlerinden daha düşük olduğu, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p<0.001). Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebeler ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). VKİ<25 kg/m² olan gebeler ile kontrol grubunun kreatinin değerleri arasında da anlamlı farklılık olduğu bulundu (p<0.001). Ancak, üç grubun üre ve kreatinin değerlerinin de normal sınırlarda olduğu görüldü (**Tablo 4.5**).

Üç grup tiroid fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında FT3 ortalamaları açısından farklılık olduğu bulundu (p=0.041). Bu fark, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların FT3 ortalaması ile kontrol grubunun FT3 ortalaması (p=0.014) ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların FT3 ortalaması ile kontrol grubunun FT3 ortalaması (p<0.001) arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı (**Tablo 4.5**).

Üç grup FT4 ortalamaları açısından değerlendirildi ve üç grubun FT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlendi (p=0.003). Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların FT4 ortalaması ile gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların FT4 ortalaması (p=0.011), gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların FT4 ortalaması ile kontrol grubunun FT4 ortalaması (p=0.018) ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların FT4 ortalaması ile kontrol grubunun FT4 ortalaması (p<0.001) arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (**Tablo 4.5**).

Üç grubun TSH değeri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.071) (**Tablo 4.5**). Çalışmaya katılan bireylerin tümünün TFT değerleri normal sınırlardaydı.

	Gebelik Öncesi VKİ>25 kg/m ²	Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m ²	Kontrol grubu	P
AST* (U/L)	15.76±5.47	17.48±5.32	19.14±6.75	0.006
ALT* (U/L)	13.76±4.45	16.26±8.40	17.10±7.91	0.252
Üre* (mg/dl)	16.52±5.90	23.97±35.74	22.35±4.82	0.363
Kreatinin* (mg/dl)	0.52±0.13	0.50±0.14	0.66±0.11	<0.001
FT3* (pg/ml)	3.37±1.14	3.02±0.44	3.53±0.41	0.041
FT4* (pg/ml)	15.70±2.41	13.93±3.37	16.94±3.86	0.003
TSH* (mIU/ml)	1.62±0.81	1.93±0.91	2.21±1.22	0.071

*Kruskal Walls testi

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan bireylerin KCFT, BFT, TFT değerlerinin karşılaştırılması. Değerler, ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

4.3. GEBE GRUPLARI İLE KONTROL GRUBUNUN LİPOKALİN-2 VE KARBONHİDRAT METABOLİZMASI PARAMETRELERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Araştırmaya katılan bireyler, AKŞ açısından incelendiğinde, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında; gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların AKŞ ortalaması ile gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların AKŞ ortalaması arasında fark saptanmamışken (p=0.430), gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların AKŞ ortalaması ile kontrol grubunun AKŞ ortalaması arasında (p<0.001) ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların AKŞ ortalaması ile kontrol grubunun AKŞ ortalaması arasında (p<0.001) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**Tablo 4.6**).

Özgeçmişlerinde makrozomik bebek öyküsü olan, soygeçmişlerinde DM öyküsü saptanan bireylere doğrudan OGTT yapıldı. Risk faktörü olmayan bireylere ise OGL testi yapıldı. Gerek 50 gr OGL testinde, gerekse 100 gr OGTT testinde normal sınırları aşan bir sonuçla karşılaşılmadı.

Araştırmaya katılan bireylerin insulin değerleri incelendiğinde; gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların insulin değerleri ortalaması ile gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olanların insulin değerleri ortalaması arasında (p<0.001), gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların insulin değerleri ortalaması ile kontrol grubunun insulin değerleri ortalaması

arasında ($p<0.001$) ve gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların insülin değerleri ortalaması ile kontrol grubunun insülin değerleri ortalaması arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (**Tablo 4.6**).

Araştırma kapsamındaki üç grup, AKŞ/ASİ oranları açısından değerlendirildiğinde, gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların AKŞ/ASİ oranı ile gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların AKŞ/ASİ oranı arasında ($p<0.001$), gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların AKŞ/ASİ oranı ile kontrol grubunun AKŞ/ASİ oranı arasında ($p<0.001$) ve gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların AKŞ/ASİ oranı ile kontrol grubunun AKŞ/ASİ oranı arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (**Tablo 4.6**).

	Gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$	Gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$	Kontrol grubu	P
AKŞ*(mg/dl)	76.17±3.96	77.59±5.26	86.03±7.29	<0.001
ASİ*($\mu\text{IU/ml}$)	13.82±4.47	8.14±2.11	5.53±1.29	<0.001
AKŞ/ASİ*	5.08±1.79	10.35±3.49	16.57±4.63	<0.001
HOMA-IR*	2.59±0.84	1.54±0.44	1.18±0.28	<0.001
LCN2*(ng/ml)	110.69±58.1	42.8±20.1	29.54±14.35	<0.001

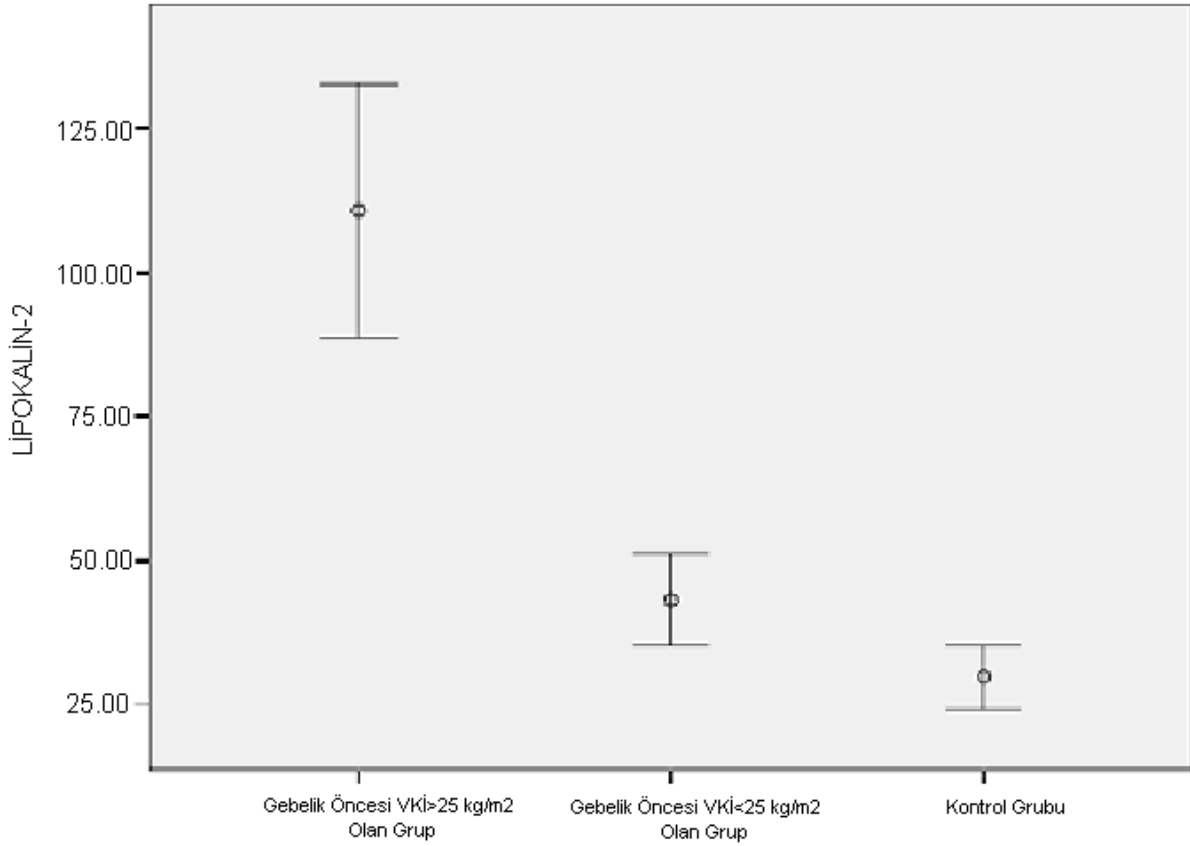
*Kruskal Walls testi

Tablo 4.6. Üç Grubun AKŞ, ASİ, AKŞ/ASİ, HOMA-IR, LCN2 ve VKİ Düzeylerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan bireyler HOMA-IR açısından incelendiğinde, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında; gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR düzeyi ile gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR düzeyi arasında ($p=0.001$), gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR düzeyi ile kontrol grubunun HOMA-IR düzeyi arasında ($p<0.001$) ve gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR düzeyi ile kontrol grubunun HOMA-IR düzeyi arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**Tablo 4.6**).

Araştırmaya katılan bireylerden oluşan 3 ayrı grup, LCN2 açısından karşılaştırıldığında, gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların plazma LCN2 düzeyi ile gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların plazma LCN2 düzeyi arasında ($p=0.003$), gebelik öncesi $VKİ>25 \text{ kg/m}^2$ olanların LCN2 düzeyi ile kontrol grubunun plazma LCN2 düzeyi arasında ($p<0.001$) ve gebelik öncesi $VKİ<25 \text{ kg/m}^2$ olanların plazma LCN2 düzeyi ile kontrol

grubunun LCN2 düzeyi arasında ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (**Tablo 4.6**) (**Şekil 4.1**).



Şekil 4.1. Çalışma gruplarının ve kontrol grubunun LCN2 değerleri ($p<0.001$)

4.4.LİPOKALİN-2 PLAZMA DÜZEYLERİ İLE DİĞER PARAMETRELERİN İLİŞKİSİ

Araştırma gruplarında ve katılan bireylerin tümünde, LCN2 düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyonları ayrı ayrı değerlendirildi. VKİ>25 kg/m² olan bireylerde, LCN2 düzeyi ile AKŞ düzeyi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0.118$; $p=0.540$). Aynı grupta, LCN2 ile insulin ($r=0.938$; $p<0.001$) ve HOMA-IR ($r=0.940$; $p<0.001$) (**Şekil 4.2**) arasında çok güçlü/pozitif korelasyon olduğu bulundu. LCN2 ile AKŞ/ASİ oranı arasında ($r=-0.840$; $p<0.001$) güçlü/pozitif ve gebelik öncesi VKİ ile arasında ($r=0.529$; $p=0.003$) orta düzey/pozitif korelasyon olduğu belirlendi (**Tablo 4.7**).

VKİ<25 kg/m² olan bireylerde, LCN2 düzeyi ile AKŞ düzeyi arasındaki korelasyon saptanmadı ($r=0.338$; $p=0.085$). Aynı grupta, LCN2 ile ASİ ($r=0.676$; $p<0.001$) ve HOMA-IR ($r=0.757$; $p<0.001$) (**Şekil 4.3**) arasında sırasıyla orta ve güçlü/pozitif korelasyon olduğu

bulunmuştur. LCN2 ile AKŞ/ASİ oranı arasında ($r=-0.527$; $p<0.005$) orta güçte/negatif korelasyon saptanmışken, LCN2 ile VKİ arasında ($r=0.319$; $p=0.105$) korelasyon yoktu (**Tablo 4.7**).

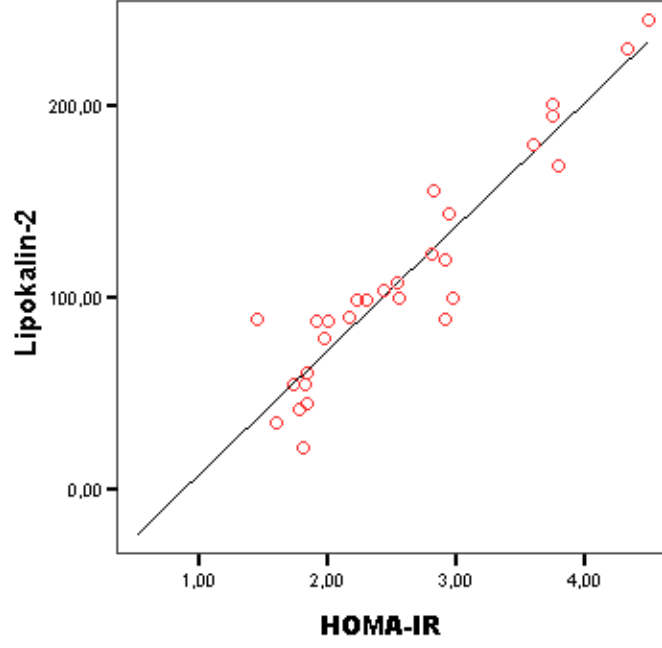
Kontrol grubunda, LCN2 ile ASİ düzeyleri arasında saptanan zayıf/pozitif korelasyon ($r=0.412$; $p<0.001$) dışında, AKŞ, HOMA-IR ve AKŞ/ASİ oranı ile LCN2 arasında ilişki olmadığı görüldü (**Tablo 4.7**).

	Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m ²	Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m ²	Kontrol grubu	Tüm Denekler
AKŞ (mg/dl)	0.118 (p=0.540)	0.338 (p=0.085)	0.239 (p=0.212)	-0.243 (p=0.025)
ASİ (μIU/ml)	0.938 (p<0.001)	0.676 (p<0.001)	0.412 (p<0.001)	0.930 (p<0.001)
AKŞ/ASİ	-0.840 (p<0.001)	-0.527 (p=0.005)	-0.341 (p=0.070)	-0.664 (p<0.001)
HOMA-IR	0.940 (p<0.001)	0.757 (p<0.001)	0.485 (p=0.080)	0.936 (p<0.001)
VKİ (kg/m ²)	0.529 (p=0.003)	0.319 (p=0.105)	-0.057 (p=0.770)	0.721 (p<0.001)

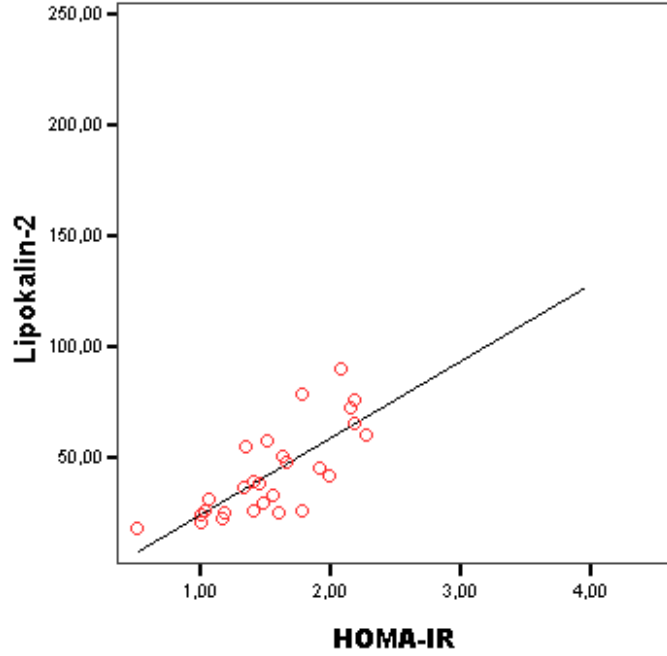
Pearson korelasyon

Tablo 4.7. Üç Grupta ve çalışmaya katılan bireyler bir bütün olarak ele alındığında; LCN2 düzeyleri ile AKŞ, ASİ, AKŞ/ASİ, HOMA-IR, LCN2 ve VKİ Düzeylerinin ilişkisi

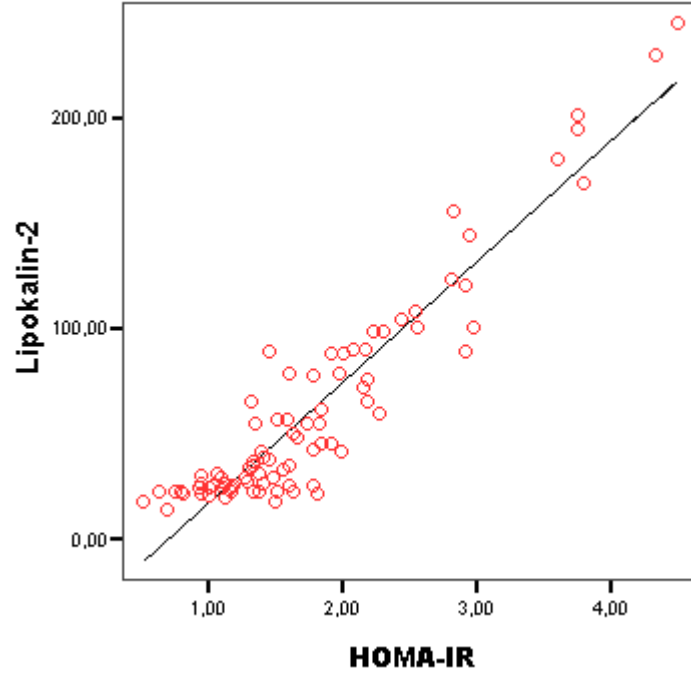
Katılımcıların tümünün dahil edildiği korelasyon analizinde; LCN2 düzeyi ile AKŞ düzeyi arasında ($r=-0.243$; $p=0.025$) çok zayıf/negatif ve LCN2 ile ASİ arasında ($r=0.930$; $p<0.001$) çok güçlü/pozitif korelasyon saptandı. LCN2 düzeyleri ile HOMA-IR ($r=0.936$; $p<0.001$) (**Şekil 4.4**) arasında çok güçlü/pozitif korelasyon belirlenmişken, VKİ ile LCN2 arasında ($r=0.721$; $p<0.001$) güçlü/pozitif korelasyon olduğu görüldü. LCN2 ile AKŞ/ASİ oranı arasındaki korelasyon ise orta güçte negatif bir korelasyondur ($r=-0.664$; $p<0.001$) (**Tablo 4.7**).



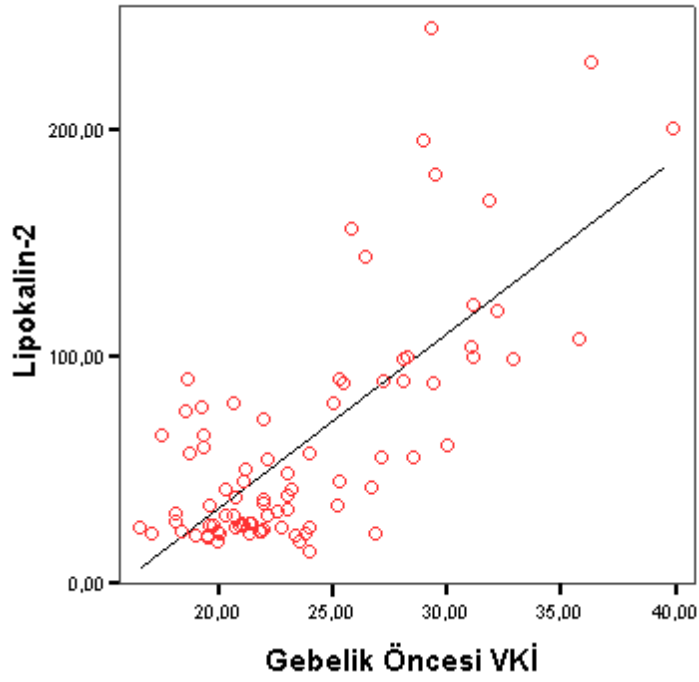
Şekil 4.2. Gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerin, HOMA-IR değerleri ile LCN2 (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki.



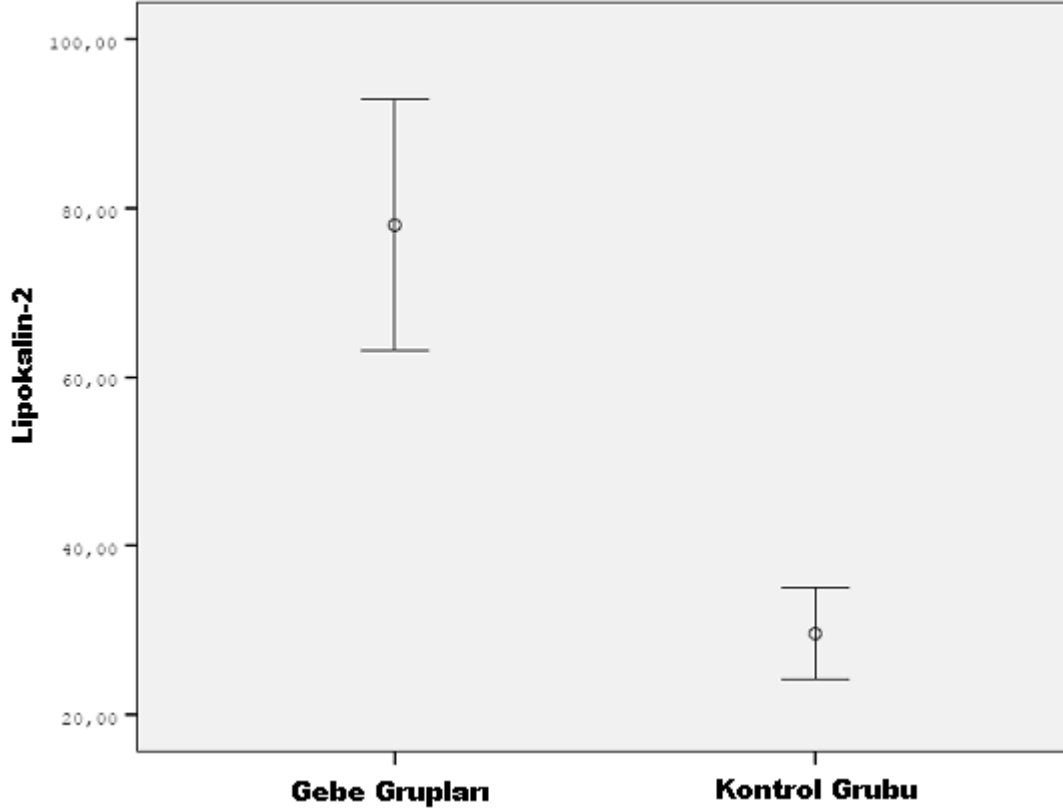
Şekil 4.3. Gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan hastaların HOMA-IR değerleri ile LCN2 (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki



. Şekil 4.4. Deneklerin tümünde HOMA-IR değerleri ile LCN2 (ng/ml) değerleri arasındaki ilişki.



. Şekil 4.5. Deneklerin tümünde, gebelik öncesi VKİ (kg/m^2) ile LCN2 (ng/ml) arasındaki ilişki



Şekil 4.6. Gebelerin ve Kontrol grubunun LCN2 (ng/ml) düzeyleri.

Kontrol grubu ile gebelerin LCN2 düzeyleri karşılaştırıldığında; gebelerde LCN2 düzeyi ortalamasının, kontrol grubunun LCN2 düzeyi ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.001$) (Şekil 4.5)

	Ort.±SS(Ortalama±Standart Sapma) ng/ml
Gebe olanlar	77.99±55.49
Kontrol grubu	29.54±14.36

Tablo 4.8. Gebelerin ve kontrol grubundakilerin LCN2 değerlerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Obezite, son yıllarda içerisinde hızla artmıştır (220) ve ABD’nde ve dünyada endemik olduğu kabul edilen bir olgudur. Bugün ABD de yaşayan 20 yaş üzeri kadınların 2/3’ünün VKİ>25 kg/m²’dir ve aşırı kilolu (overweight) olarak değerlendirilmektedirler (3).

GDM tarama yöntemleri-selektif tarama veya tüm gebelerin taranması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. “Selektif tarama” yaklaşımının, çok sayıda GDM hastasının tanısının atlanmasına neden olacağı ve gebelikteki glikoz intoleransının bir eşik fenomeninden çok, ölçülen glikoz değerlerinin sürekliliği içinde değerlendirilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (4, 11). Bu çalışmada, GDM açısından tarama yapılan gebelerden hiçbiri, GDM tanısı almamıştır, fakat GDM tanısı almamasına karşın makrozomik bebek öyküleri olan bir grup gebe saptanmıştır.

Bu çalışmaya katılan ve gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebelerin % 24.1’i, daha önceki gebeliklerinde makrozomik bebekleri olan gebelerdir. Gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² nin altında olan gebelerde ise, makrozomik bebek öyküsü olan yoktur ve makrozomi gebelik sırasında iyi kontrol edilmeyen glikoz düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir (221). Makrozomi, GDM’da % 20 ile % 45 arasındaki oranlarda bildirilen bir komplikasyondur (115). Ayrıca, gebelikte edinilen kiloların verilmesinin zorluğu anekdotal olarak bildirilen bir durumdur. Gebelik boyunca kilo alan kadınların, tekrar gebelik öncesi vücut ağırlıklarına dönemediklerini bildiren bir çalışma vardır (3). Bu durumda, bu çalışmaya katılan ve makrozomik bebek öyküsü olan gebelerin, gebelik öncesinde 25’in üzerinde VKİ değerlerine sahip olmaları, önceki gebeliklerinde aldıkları kilo miktarı ile ilgili olabilir.

İlk trimester kadar erken bir dönemde bile, glikoz toleransında progresif değişiklikler olduğu bilinmektedir. Gebeliğin ilerlemesiyle, dilüsyonel etki, artmış tüketim ve dolaşımdaki glikoz düzeyine göre karaciğer glikoz üretiminin düşük düzeyde kalması gibi olası etkenlere bağlı olarak açlık kan glikoz düzeylerinin azaldığı gözlenmektedir (18). Araştırmaya katılan iki gebe grubunun, AKŞ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte, bu iki grubun AKŞ düzeylerinin, kontrol grubunun AKŞ düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olması, literatürde bildirilen gebelikte AKŞnin ilerleyici bir düşüş gösterdiği bulgusu ile uyumludur.

Gebelik boyunca, AKŞ’deki düşüşle birlikte ASİ düzeyinde bir artış olmaktadır. Gebelikte gözlenen insülin duyarlılığındaki azalmanın işlevi, gebe kadını hipoglisemiden korumaktadır (18). Bu çalışmada, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olanların açlık insülin

değerleri ortalamasının, gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanların açlık insülin değerleri ortalamasından yüksek olduğu görülmüştür. Gestasyonel yaşları arasında fark olmayan bu iki gruptan gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda ASİ düzeylerinin daha yüksek olması, gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olanların, gebeliğin karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerinin yanında, var olan aşırı kilolara bağlı ek bir insülin direnci mekanizması ile karşı karşıya olmalarından kaynaklanabilir (21).

Gebelikte ve obezitede insülin direncinin arttığı bilinmektedir ve insülin direnci HOMA-IR ile değerlendirilebilmektedir (17, 188). Öglisemik-Hiperglisemik klemp yöntemi ile karşılaştırılabilir bir etkinliğe ve duyarlılığa sahip birkaç yöntem den biri olan HOMA-IR, açlık insülin ve açlık glikoz düzeyinin kullanıldığı bir insülin direnci modelidir (14, 15). Bu çalışma kapsamındaki üç grubun HOMA-IR değeri ortalamaları da birbirinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıdır. AKŞ, ASİ ve HOMA-IR, insülin direncinin ve genel olarak karbonhidrat metabolizmasında obezite ve gebeliğe bağlı ortaya çıkan değişikliklerin saptanmasında kullanılan, birbirinin fonksiyonu olan parametrelerdir. Bu bağlamda, gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR değerlerinin, gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanların ve kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinden yüksek olması şaşırtıcı değildir. Aynı şekilde, gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanların HOMA-IR değerlerinin de, kontrol grubunun HOMA-IR değerlerinden yüksek olması beklenen bir durumdur.

Obez hayvanlarla ve insanlarla yapılan çalışmalar, obez hayvan ve insanların dolaşımındaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu ve serum LCN2 düzeylerinin $VKİ$ ile; yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltmelerden sonra ASİ ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (36). Bu çalışmada da, $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ 'nin üzerinde olan gebelerin LCN2, ASİ ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Ayrıca, çalışmaya alınan tüm bireyler değerlendirildiğinde de, bu parametreler arasındaki pozitif korelasyonlar korunmuştur.

Biz bu çalışmada, gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerin, 24-28 haftalık gebelik boyunca kilo alımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Fakat, gebelik öncesi $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerin LCN2 düzeylerini, $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerinkinden yüksek bulduk. Ayrıca, gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerin LCN2 düzeyleri, kontrol grubunun LCN2 düzeylerinden de yüksektir. Literatürde, gebelerde, insülin direnci, obezite ve LCN2 ilişkisini değerlendiren bir çalışmayla karşılaşmamakla birlikte, gebelikte insülin direncinin plasental hormonlar ve obeziteye bağlı inflamatuvar süreçlerle ilişkisi olduğuna dair bulgular vardır (18, 29, 30, 128). Bu bulgular ve bu çalışmadan elde edilen veriler, gebelik öncesi $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olan gebelerin, LCN2

değerlerinin kontrol grubundan yüksek olmasının, gebelik ve gebeliğe bağlı olduğu düşünülen metabolik değişikliklerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebelerin, LCN2 düzeyleri, kontrol grubundan belirgin şekilde ve gebelik öncesi VKİ<25 kg/m² olan gebelerinkinden ise istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde yüksektir. Çalışmaya katılan iki gebe grubunun gebelik öncesi vücut ağırlıkları farklıdır, fakat gebelik süresince aldıkları kilolar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır. Bu durumda, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebelerin ve gebelik öncesi VKİ<25 olan gebelerin, gebelikte alınan kilolara bağlı metabolik değişiklikler açısından farklı olması beklenemeyebilir. O zaman, gebelik öncesi VKİ>25 kg/m² olan gebelerdeki metabolik değişiklikler, gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklere ek olarak, gebelik öncesi aşırı kiloların neden olduğu inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabilir.

LCN2, Gebelik, Obezite ve İnflamasyon

Yakın zamanda adipokin ve proinflamatuvar sitokin sınıfına sokulan LCN2'nin, obezitedeki inflamatuvar süreçler ve insülin direnci ile ilişkili olduğuna gösteren çalışmalarda, obez/diyabetik farelerde LCN2 ekspresyonunun arttığı ve obez bireylerde dolaşımdaki LCN2 konsantrasyonlarının, normal kilodaki bireylerin konsantrasyonlarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (36). Sadece sağlıklı bireylerin katıldığı bir çalışmada, hiperinsülinemik indüksiyon ile LCN2'nin dolaşımdaki miktarının arttığı, ex vivo yağ dokusu hücrelerinde ise LCN2 üretimi ve salgılanmasında artış olduğu saptanmıştır (94). Ayrıca, LCN2 düzeyi, insülin direncini artıran ajanlarla artmaktadır ve rodent obezite modelinde LCN2'nin düşürülmesi ile adipositlerdeki insülin etkisinin düzeldiği görülmüştür (37).

LCN2, aynı zamanda akut faz yanıt proteinlerinden biridir. IL-1 β ve dolaşımdaki düzeyi ve yağ dokusundaki mRNA ekspresyonu VKİ ve yağ kitlesine bağlı olan leptin, LCN2 üretimini güçlü bir şekilde indüklenmektedir (222). İnterferon- γ (IFN- γ), tek başına LCN2 upregülasyonu yapamazken, IL-1 β tarafından gerçekleştirilen upregülasyonu artırabilir. LCN2'nin pankreatik β -hücrelerine etkisi çalışılmamış bir konu olmakla birlikte; IL-1 β , IFN- γ 'nın, pankreatik β -hücrelerindeki inflamasyon-ilişkili genleri sinerjistik olarak regüle ettikleri iyi bilinmektedir (33, 73, 211). Obezite ilişkili inflamatuvar belirteçler (ORIM-Obesity-related inflammatory marker) olarak adlandırılan C-reaktif protein, TNF- α , IL-6, leptin (inflamatuvar) ve adiponektine (antiinflamatuvar) bağlı inflamatuvar süreç kilo alımı ve kaybı ile ilişkilidir (34).

Sağlıklı bireylerde, VKİ ile CRP düzeyleri arasında korelasyon vardır. IL-6'nın, karaciğerde CRP üretimini artırdığı bildirilmiştir. Diğer bir bulgu da, artmış CRP düzeyi olan

obez hastalarda, IL-6 serum konsantrasyonunun daha yüksek bulunmuş olmasıdır (223). CRP düzeyi daha yüksek olan obez bireylerde 3-4 yıl içinde Tip II diabetes mellitus gelişme riski iki kat fazladır. (33). Ayrıca, LCN2 deki değişim C-reaktif protein ve HOMA-IR ile korelasyon göstermektedir (39). Bizim çalışmamızda da LCN2 ile HOMA-IR arasında benzer bir ilişki saptanmıştır.

Üretimi obezite ile artan IL-6'nın dolaşımdaki miktarının % 10-35'inin yağ dokusunda üretildiği düşünülmektedir. IL-6'nın, obezite ve inflamasyonda merkezi bir rol üstlendiği ileri sürülmektedir. Ayrıca, insülinin etkinliğini azaltmaktadır (33).

TNF- α , IRS-1'in insülin reseptör beta alt ünitesi ile etkileşimine engel olarak insülin direncine neden olmaktadır (224). TNF- α reseptörü olmayan farelerde ise insülin duyarlılığı artmıştır (225, 226). TNF- α 'nın makrofajlar tarafından üretilmesi ve aktive edilmesi, leptin tarafından kontrol edilmektedir (33). 3T3-L1 hücrelerine (bir adiposit tipi) LCN2 uygulanmasının, glikoz uptake üzerine TNF- α etkisini, PPAR γ , IRS-1 ve glikoz transporter 4 ekspresyonunu ve adiponektin ve leptin sekresyonunu azalttığı; TNF- α 'nın LCN2 üretiminin güçlü bir indükleyicisi olduğu gösterilmiştir (213).

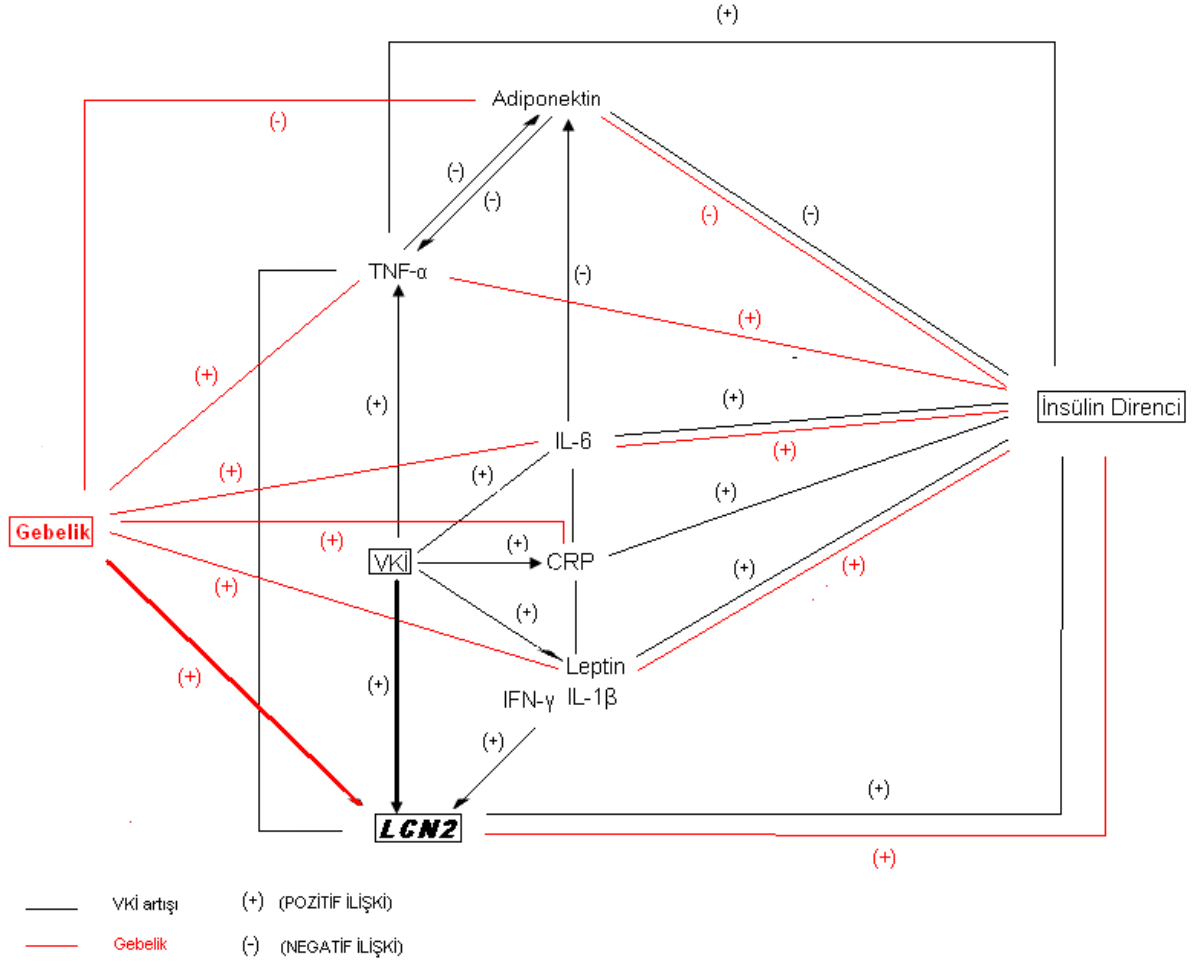
Adiponektinin dolaşımdaki düzeyi ile insülin duyarlılığı arasında güçlü bir pozitif korelasyon vardır (205). İnsülin direncine karşı koruyucu bir rolü olabilir. Adiponektin, TNF- α ile üretilen inflamatuvar yanıtı modüle ediyor olabilir. Çünkü, adiponektin, makrofajlardan TNF- α sekresyonunu azaltmaktadır (227). TNF- α ve IL-6, insan yağ hücresinde adiponektinin mRNA ekspresyonunu azaltmaktadır (32, 33).

İmmün sistemi düzenleyen ve pankreastan insülin salgılanmasını modüle eden bir sitokin olan leptin, obezite ve insülin direnci ile pozitif ilişki göstermektedir (211, 228). Ayrıca leptin, LCN2 üretimini güçlü bir şekilde indüklenmektedir (33).

Adiponektin/TNF α oranı, insülin duyarlılığı için önemli bir faktör olabilir. Ayrıca, Tümör nekrozis faktör reseptör (TNFR) alt tiplerinden TNFR-1'in TNFR-2'ye oranı, GDM'u olan hastalarda, normal gebe kadınlardan daha yüksektir (29, 30, 43).

Obezite, gebe kadınlarda, metabolik, vasküler ve inflamatuvar regülasyon bozukluklarına yatkınlıkları daha da artırmaktadır. Obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili bazı adipokin ve/veya sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinin gebelikte de değiştiği bilinmektedir (229). Obezite, obezitedeki proinflamatuvar durum ve insülin direnci, kadınların preeklampsiye yatkınlığını artırmaktadır (219). Tip-1 T helper immün aktivitesinin, IL-2, IFN- γ ve TNF- α gibi Th-1 tip sitokinleri üretimi ve salgılanmasının, klinik olarak kanıtlanmış preeklampside arttığı bildirilmiştir (32).

Gebelikte, leptin düzeyleri hCG ve VKİ ile korelasyon göstermekte ve insülin direncinin gelişmesinde önemli bir rol oynamaktadır (230). Adiponektin ekspresyonu ise, gebelik ilerledikçe azalmakta ve insülin duyarlılığı ile korelasyon göstermektedir (231). Ayrıca, trofoblastlarda ve endotel hücrelerinde eksprese edildiği saptanan IL-6, leptin ile birlikte hem maternal, hem de fetal sistemik dolaşıma salınmaktadır. IL-6'nın da insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (31, 146).



Şekil 5.1. VKİ, gebelik, insülin direnci ve LCN2 arasındaki ilişkiler

TNF- α , IL-6, leptin, adiponektin, CRP, IL-1 β , IFN- γ , gibi adipokin ve/veya pro-inflamatuar sitokin grubundan moleküllerin, obezite ve gebelikteki pro-inflamatuar durum ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. (Şekil 5.1).

Gebelikte insülin direncinin progresif bir şekilde arttığı bilinmekle birlikte, altta yatan fizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Gebelikte plasental hormonların, insülin direnci üzerine etkisi ile ilgili bulgular çelişkilidir (18, 19). TNF- α dışındaki proinflamatuar sitokin ve adipokin düzeylerinin, gebelikten ve gebelikteki fazla kilolardan nasıl etkilendiğine dair bilgimiz sınırlıdır. İkinci trimesterde ve VKİ farklı olan gebelerin

TNF- α düzeylerinin VKI'nden etkilenmediği bildirilmiştir (31). Ancak, TNF- α , insülin duyarlılığını olumsuz yönde etkileyen ve düzeyi gebelikte artan bir sitokindir (18). Bu sınırlı bilgilere rağmen, gebelikte insülin direncinin, plasental hormonlarla ilişkisine vurgu yapan klasik bilgilerin tersine, inflamatuvar süreçlerle daha güçlü bir ilişki içinde olduğu varsayımı üzerinde durulmalıdır. Bizim çalışmamıza katılan iki gebe grubundaki ve kontrol grubundaki bireylerin LCN2 düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasındaki fark, obezite ve gebeliğe bağlı olarak ortaya çıkan ve büyük olasılıkla additif etki oluşturan iki ayrı proinflamatuvar sürecin göstergesi olabilir. Bu bağlamda, LCN2 gebelik öncesi fazla kilolu gebe kadınlarda insülin direncinin saptanmasında potansiyeli olan bir molekül olabileceği akılda tutulmalıdır.

SONUÇ

Gebelik, karbonhidrat metabolizması ile ilgili birçok değişikliğin olduğu bir dönemdir. Bu değişiklikler, maternal ve fetal dokuların hasarına engel olmak amacıyla işlev gören uyumsal bir sürecin sonucu olabileceği gibi, hem maternal, hem de fetal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyebilecek düzeylere de ulaşabilmektedir.

Gebelikte, karbonhidrat metabolizması ile ilgili değişikliklerin altında plasental hormonların yattığı düşünülmektedir. Obezitenin ve yağ dokusu kitlesinde artışın, adipokin/proinflamatuvar sitokin sınıfından bazı moleküllerin serum düzeylerini yükselttiği ve bu moleküllerin serum konsantrasyonlarının, insülin direnci indeksleri ve vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bu moleküllerden bazılarının gebelikte de yükseldiği gösterilmiştir.

LCN2, obezitede insülin direnci ile ilişkisi insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiş bir adipokindir, fakat literatürde gebelikteki düzeyi ile ilgili bilgi yoktur.

Gebelik öncesi fazla kiloları olan gebelerin, LCN2 düzeylerinin, kontrol grubunun lipokalin düzeylerinden belirgin şekilde ve gebelik öncesi fazla kiloları olmayan grubun LCN2 düzeylerinden istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, LCN2 düzeylerinin, insülin direnci ve karbonhidrat metabolizması parametrelerinin düzeyleriyle korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, LCN2 düzeyleri, hem gebelik öncesi fazla kilolara, hem de gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerden etkilenmektedir.

Sonuç olarak, LCN2 düzeyleri, hem gebeliğin, hem de fazla kiloların karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu bağlamda, LCN2, gebelikte insülin direncinin değerlendirilmesinde kullanılmaya aday bir moleküldür.

REFERANSLAR

1. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO/NUT/NCD; 1997.
2. Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Wong ML, Licinio J. Is the worldwide epidemic of obesity a communicable feature of globalization? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 Sep;116 Suppl 1:S30-2.
3. Sarwer DB, Allison KC, Gibbons LM, Markowitz JT, DB N. Pregnancy and Obesity: A Review and Agenda for Future Research. *Journal of Women's Health* 2006;15(6).
4. Berger H, M S. Counterpoint: Selective screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1352-4.
5. Danilenko-Dixon DR. Universal versus selective gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798-802.
6. Hollander MH, Paarlberg KM, AJ H. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007 Feb;62(2):125-36.
7. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* 2004;5:137-43.
8. Naylor DC. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;337(22):1591-6.
9. Linne Y. Is there evidence for pregnancy cause for obesity? In: Medeiros-Neto G, Halpern A, Bouchard C, editors. 9th International Congress On Obesity; 2003: John Libbey Eurotext; 2003. p. 496.
10. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes. *Lancet* 1996;347:227-30.
11. Moses RG, NW C. Point: Universal screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009 Jul;32(7):1349-51.
12. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1979;237(3):G214-G23.
13. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000 Jan;23(1):57-63.

14. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jul;85(7):2402-10.
15. Matthews DR. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
16. Hanna FWF. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabetes Care* 2002;19:351-8.
17. Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 1999;48:834-8.
18. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Dec;50(4):938-48.
19. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF- α is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes* 2002;51:2207-13.
20. van Dam RM, Hu FB. Lipocalins and Insulin Resistance: Etiological Role of Retinol Binding Protein 4 and Lipocalin-2? . *Clinical Chemistry* 2007;53(1):5-7.
21. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue:an update. *Clin Endocrinol* 2006;64:355-65.
22. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001 Aug;7(8):947-53.
23. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Feb 13;98(4):2005-10.
24. Yamauchi T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941-6.
25. Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, Lin Y, Jelicks LA, Laplante M, et al. A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology* 2004 Jan;145(1):367-83.
26. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003 Jan 24;278(4):2461-8.
27. Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, Pajvani UB, Saha AK, Trumbauer ME, et al. Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness

to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2006 Feb 3;281(5):2654-60.

28. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51.

29. Catalano PM, Hoegh M, J M. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006;49:1677-85.

30. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Oct;91(10):4137-43.

31. Madan JC, Davis JM, Craig WY, Collins M, Allan W, Quinn R, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine* 2009 Jul;47(1):61-4.

32. Rademacher TW, Gumaa K, M S. Preeclampsia, insulin signalling and immunological dysfunction: a fetal, maternal or placental disorder? *J Reprod Immunol* 2007 Dec;76(1-2):78-84.

33. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006 Mar;17(1):4-12.

34. Forsythe LK, Wallace JM, MB L. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* 2008 Dec;21(2):117-33.

35. Grzyb J, D L. Lipocalins – a family portrait. *Journal of Plant Physiology* 2006;163(9):895-915.

36. Wang Y, Lam KS, Kreagen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated With Obesity, Insulin Resistance and Hyperglycemia in Humans *Clin Chem* 2007;53(1):34-41.

37. Yan QW, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu CH, Xu Z, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. *Diabetes* 2007 Oct;56(10):2533-40.

38. Yang YH, He XJ, Chen SR, Wang L, Li EM, LY X. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study. *Endocrine* 2009 Apr;24.

39. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van Haeflten T, Szoke E, A M. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006;29:1909-14.

40. Sommer G, Weise S, Kralisch S, Lossner U, Bluher M, Stumvoll M, et al. Lipocalin-2 Is Induced by Interleukin-1beta in Murine Adipocytes In Vitro. *Journal of Cellular Biochemistry* 2009;106:103-8.

41. Rubinstein T, Pitashny M, C P. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2008 Jan;7(3):229-34.
42. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998 Jan;12(1):57-65.
43. Cseh K, Winkler G, Melczer Z, E B. The role of tumor necrosis factor (TNF)- α resistance in obesity and insulin resistance. *Diabetologia* 2000;43:525.
44. Charron JB, Breton G, Badawi M, F S. Molecular and structural analyses of a novel temperature stressinduced lipocalin from wheat and Arabidopsis. *FEBS Lett* 2002;517:129-32.
45. Bishop RE, Penfold SS, Frost LS, Höltje JV, JH W. Stationary phase expression of a Novel Escherichia coli outer membrane lipoprotein and its relationship with Mammalian Apolipoprotein apolipoprotein D. Implications for the origin of lipocalins. *J Biol Chem* 1995;270(39):23097-103.
46. Flower DR, North ACT, CE S. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. *BiochimBiophys Acta* 2000;1482:9-24.
47. Gasymov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, BJ G. Resolution of ligand positions by site-directed tryptophanfluorescence in tear lipocalin. *Protein Sci* 2000;9:325-31.
48. Flower DR, North ACT, Attwood TK. Structure and sequence relationships in the lipocalins and related proteins. *Protein Sci* 1993;2(5):753-61.
49. Flower DR, North ACT, CE S. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J* 1996;8(3):1-14.
50. Kontopidis G, Holt C, L S. The ligand-binding site of bovine beta-lactoglobulin: evidence for a function? *J Mol Biol* 2002 May;318(4):1043-55.
51. Mans BJ, Neitz AWH. Molecular crowding as a mechanism for tick secretory granule biogenesis. *Insect Biochem Mol Biol Evol* 2004b;34:1187-93.
52. Mans BJ, Neitzi AWH. Exon-intron structure of outlier tick lipocalins indicate a monophyletic origin within the larger lipocalin family. *Insect Biochem Mol Biol* 2004a;34:585-94.
53. RasmussenLE. Source and cyclic release pattern of (Z)- 7-dodecenyl acetate, the pre-ovulatory pheromone of the female Asian elephant (*Elephas maximus*). *Chem Senses* 2001 Jul;26(6):611-23.
54. Ragona L, Pusteria F, Zetta L, Monaco HL, H M. Identification of a conserved hydrophobic cluster in partially folded bovine b-lactoglobulin at pH 2. *Fold Des* 1997;2(5):281-90.

55. Sánchez D, Ganfornina MD, Gutiérrez G, A M. Exon–intron structure and evolution of the lipocalin gene family. *Mol Biol Evol* 2003;20(5):775-83.
56. Greene LH, Chrysin ED, Irons LI, Papageorgiou AC, Acharya KR, K B. Role of conserved residues in structure and stability: tryptophans of human serum retinol-binding protein, a model for the lipocalin superfamily. *Prot Sci* 2001;10:2301-16.
57. Pagano A, Giannoni P, Zambotti A, Randazzo N, Zerega B, Cancedda R, et al. CALbeta, a novel lipocalin associated with chondrogenesis and inflammation. *Eur J Cell Biol* 2002;81(5):264-72.
58. Maesaka JK, Palaia T, Frese L, Fishbane S, L R. Prostaglandin D2 synthase induces apoptosis in pig kidney LLC-PK1 cells. *Kidney Int* 2001 Nov;60(5):1692-8.
59. Su B, Guan M, Zhao RJ, Y L. Expression of prostaglandin D synthase in ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med* 2001 Dec;39(12):1198-203.
60. Belloir B, Kovari E, Surini-Demiri M, A S. Altered apolipoprotein D expression in the brain of patients with Alzheimer disease. *J Neurosci Res* 2001;64:61-9.
61. Triebel S BJ, Reinke H, Tschesche H. A 25 kDa alpha2-microglobulin-related protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. *FEBS Lett* 1992;314:338-86.
62. Christoffersen C, Dahlbäck B, Nielsen LB. Apolipoprotein M: progress in understanding its regulation and metabolic functions. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(7):631-7.
63. Dahlbäck B, Nielsen LB. Apolipoprotein M affecting lipid metabolism or just catching a ride with lipoproteins in the circulation? *Cell Mol Life Sci* 2009 Feb;66(4):559-64.
64. Xu N, Dahlback B. A novel human apolipoprotein (apoM). *J Biol Chem* 1999;274(44):31286-90.
65. Pelosi P. The role of perireceptor events in vertebrate olfaction. *Cell Mol Life Sci* 2001 Apr;58(4):503-9.
66. Champagne DE NR, Ribeiro JMC. Purification, partial characterization and cloning of nitricoxide carrying heme proteins (nitrophorins) from salivary glands of the blood-sucking insect *Rhodnius prolixus*. *J Biol Chem* 1995;270(15):8691-95.
67. Paesen GC, Adams PL, Harlos K, Nuttall PA, Stuart DI. Tick histamine-binding proteins: isolation, cloning, and three-dimensional structure. *Mol Cell* 1999 May;3(5):661-71.
68. Borregaard N CJ. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein. *Biometals* 2006;19:211-5.
69. Kjeldsen L, Jonhsen AH, H S. Isolation and Primer Structure of NGAL, a Novel Protein Associated With Human Neutrophil Gelatinase. *J Biol Chem* 1993;268(14):10425-32.

70. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin--an emerging troponin for kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Dec;23(12):3737-43.
71. Lee S, Park J-Y, Lee W-H, Kim H, Park H-C, Mori K, et al. Lipocalin-2 Is an Autocrine Mediator of Reactive Astrocytosis. *The Journal of Neuroscience* 2009;29(1):234 -49.
72. Mori K, Lee HT, Rapaport D, Drexler IR , K F. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;115(3):610-21.
73. KehrerJP. Lipocalin-2: pro- or anti-apoptotic? *Cell Biol Toxicol*; 2009 Jan.
74. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney Int* 2009 Feb;75(3):285-94.
75. Marques F RA, Sousa JC, Coppola G, Geschwind DH, Sousa N, Correia-Neves M, Palha JA. Lipocalin 2 is a choroid plexus acute-phase protein. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008 Mar;28(3):450-5.
76. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ. Lipocalin-2 deficient mice exhibit increased sensitivity to Escheria Coli infection but not to ischemia reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(6):1834-9.
77. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007 Feb;18(2):407-13.
78. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, DM T. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008 Apr;118(4):1468-78.
79. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, H K. Global prevalence of diabetes:estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
80. Ginsberg HN, MacCallum PR. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr* 2009 Spring;4(2):113-9.
81. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, JP B. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 Feb;34(1):2-11.
82. Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des* 2003;9(12):1023-31.
83. Yki-Jarvinen H. Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans. *J R Soc Med* 2002;95 Suppl 42:39-45.

84. Brechtel K, Jacob S, Machann J, Hauer B, Nielsen M, Meissner HP, et al. Acquired generalized lipoatrophy (AGL): highly selective MR lipid imaging and localized (1)H-MRS. *J Magn Reson Imaging* 2000 Aug;12(2):306-10.
85. Gavrilova O, Marcus-Samuels B, Graham D, Kim JK, Shulman GI, Castle AL, et al. Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J Clin Invest* 2000 Feb;105(3):271-8.
86. Kim JK, Gavrilova O, Chen Y, Reitman ML, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J Biol Chem* 2000 Mar 24;275(12):8456-60.
87. Lara-Castro C, Garvey WT. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008 Dec;37(4):841-56.
88. van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity. *Physiol Behav* 2008 May 23;94(2):231-41.
89. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye JM, Thompson AL, Furler SM. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:S189-201.
90. Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008 Nov;39(8):715-28.
91. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, diabetic subjects. *New Engl J Med* 2006;354:2552-63.
92. Krug AW, Ehrhart-Bornstein M. Newly discovered endocrine functions of white adipose tissue: possible relevance in obesity-related diseases. *Cell Mol Life Sci* 2005 Jun;62(12):1359-62.
93. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, JM Z. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature London* 2005;436:356-62.
94. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex Vivo and In Vivo Regulation of Lipocalin-2, a Novel Adipokine, by Insulin. *Diabetes Care* 2009;32:129-31.
95. Yndestad Arne, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *European Heart Journal* 2009;30:1229-36.
96. Nielsen BS, Borregaard N, JR B. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996;38(3):414-20.

97. Fernandez CA, Yan L, G L. The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(15):5390-5.
98. Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, MR G. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell* 2005;123:1293-305.
99. Lee S, Lee J, Kim S, Park JY, Lee WH, Mori K, et al. A dual role of lipocalin 2 in the apoptosis and deramification of activated microglia. *J Immunol* 2007 Sep;179(5):3231-41.
100. Roudkenar MH, Halabian R, Ghasemipour Z, Roushandeh AM, Rouhbakhsh M, Nekogoftar M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin acts as a protective factor against H₂O₂ toxicity. *Arch Med Res* 2008 Aug;39(6):560-6.
101. Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, Zhu J, Chen CS, JP K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. *Biochem J* 2005;391(Pt 2):441-8.
102. Shengyuan Xu, Per Venge, Review. Lipocalins as biochemical markers of disease. *Biochimica et biophysica Acta* 2000;1482:298-307.
103. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, M B. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(12):1370-3.
104. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol* 2008 Feb;158(2):203-7.
105. Klausen P, Nieman CU, Cowland JB, Krabbe K, N B. On Mouse and man neutrophil gelatinase associated lipocaline is not involved in apoptosis or acute response. *Eur J Hemato* 2005;75:332-40.
106. Jiang W, Constante M, Santos MM. Anemia upregulates lipocalin 2 in the liver and serum. *Blood Cells Mol Dis* 2008 Sep-Oct;41(2):169-74.
107. Report TECotDaCoDM. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; 2003.
108. Kapustin JF. Postpartum management for gestational diabetes mellitus: policy and practice implications. *J Am Acad Nurse Pract* 2008 Nov;20(11):547-54.
109. Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2007 Feb;62(2):125-36.
110. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, BM M. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Sep;191(3).

111. Ehrenberg HM, Mercer BM, PM C. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Sep;191(3):964-8.
112. Hana FWF. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabetes Care* 2002.
113. Kristensen J, Vestergaard M, Wisborg K, Kesmodel U, NJ S. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:403-8.
114. LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, MW V. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):832.
115. Langer O. Type 2 diabetes in pregnancy: Exposing deceptive appearances. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2008 March;21(3):181-9.
116. O'Brien TE, Ray JG, WS C. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia A systematic overview. *Epidemiology* 2003;14(3):368.
117. Forsbach-Sanchez G T-PH, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Archives of Medical Research* 2005;36:291-9.
118. Homko C, Sivan E, Chen X. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):568-73.
119. ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1995 Mar;48(3):331-9.
120. Bulletin AP. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001;30(98):525-38.
121. ADA. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):103-5.
122. Zebrack JR, Brown KW. Preventive health for women: screening and immunizations. *Med Clin North Am* 2008 Sep;92(5):1011-35, ix.
123. Chan YR, Liu JS, Pociask DA, Zheng M, Mietzner TA, Berger T, et al. Lipocalin 2 Is Required for Pulmonary Host Defense against Klebsiella Infection. *The Journal of Immunology* 2009;182:4947- 56.
124. Williams CB. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:418-21.
125. Lavin JPJ. Screening of high-risk and general populations for gestational diabetes: clinical application and cost analysis. *Diabetes* 1985;34(Suppl. 2):24-7.

126. Puavilai G. Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert sCommittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO Consultation criteria, and 1985 WHO criteria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;44:21-6.
127. Beardsall K, Diderholm BM, Dunger DB. Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008 Feb;22(1):41-55.
128. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, J K. Gestational diabetes and insulin resistance: Role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:1674.
129. Sumida KD, Hill JM, Matveyenko AV. Sex differences in hepatic gluconeogenic capacity after chronic alcohol consumption. *Clin Med Res* 2007 Oct;5(3):193-202.
130. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:913-9.
131. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1667-72.
132. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. 2000;71(5):1256-61.
133. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D. Endocrine Changes in Diabetic Pregnancy In: Djelmis JD, Gernot Ivanisevic, Marina, editor. *Diabetology of Pregnancy*: S. Karger AG; 2005. p. 18-33.
134. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):903-16.
135. Kühl C. Aetiology of gestational diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:279-92.
136. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985;34(380-389).
137. 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. *Am J Physiol* 1993;264(60-7).
138. Xiang AH, Peters RK, E T. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;48:848-54.

139. Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr Diab Rep* 2003;3(4):319-22.
140. Guilherme A VJ, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008 May;9(5):367-77.
141. Paz K HR, Leroith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, Zick Y. A Molecular Basis for Insulin Resistance: Elevated Serine/Threonine Phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 Inhibits Their Binding to The Juxtamembrane Region of The Insulin Receptor and Impairs Their Ability to Undergo Insulin-Induced Tyrosine Phosphorylation. *J Biol Chem* 1997;272(47):29911-8.
142. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ishizuka T, Friedman JE. Vanadate enhances but does not normalize glucose transport and insulin receptor phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(5):1263-70.
143. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000;49(4):603-10.
144. del Aguila LF, Claffey KP, JP K. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:E849-E55.
145. Ahima RS LM. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol* 2008 May;22(5):1023-31.
146. Ana Bertha Zavalza-Go´mez, Roberto Anaya-Prado, Ana Rosa Rincon-Sanchez, Mora-Martinez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes research and clinical practice* 2008;80:8 - 1 5.
147. Meller M, Qiu C, Vadachkoria S, Abetew DF, Luthy DA, MA W. Changes in placental adipocytokine gene expression associated with gestational diabetes mellitus. *Physiol Res* 2006;55(5):501-12.
148. Johansson M, Mattsson G, Andersson A, Jansson L, Carlsson PO. Islet endothelial cells and pancreatic beta-cell proliferation: studies in vitro and during pregnancy in adult rats. *Endocrinology* 2006 May;147(5):2315-24.
149. Brelje TC, Bhagroo NV, Stout LE, Sorenson RL. Beneficial effects of lipids and prolactin on insulin secretion and beta-cell proliferation: a role for lipids in the adaptation of islets to pregnancy. *J Endocrinol* 2008 May;197(2):265-76.
150. Knopp RH. Hormone-mediated Changes in Nutrient Metabolism in Pregnancy: A Physiological Basis for Normal Fetal Development. *Annals New York Academy of Sciences* 1992.

151. Lapolla A, Dalfra MG, Mello G, Parretti E, Cioni R, Marzari C, et al. Early detection of insulin sensitivity and beta-cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Mar;93(3):876-80.
152. Buchanan TA, Xiang AH, RK P. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes Care* 2002;51:2796-803.
153. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity Reviews* 2009;10(2):194-203.
154. Wauters M, Considine RV, LF VG. Human leptin From an adipocyte hormon to an endocrine mediator. *European journal of endocrinology* 2000;143:293-311.
155. Zavaroni I, Gasparini P, Barilli AI, Massironi P, Campanini C, Carantoni M, et al. Comparison of fasting plasma leptin concentrations in healthy subjects with high and low plasma insulin. *Metabolism* 2000 Apr;49(4):499-502.
156. Kempf AM, Strother ML, Li C, Kaur H, Huang TT. Leptin as a marker of body fat and hyperinsulinemia in college students. *J Am Coll Health* 2006 Nov-Dec;55(3):175-80.
157. Liu X, Qi H, Liu F. [Study on relationship between levels of leptin in maternal blood, amniotic fluid, and umbilical blood and newborn's weight]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2000 Jul;35(7):396-8.
158. Kuhl C. Serum insulin and plasma glucagon in human pregnancy on the pathogenesis of gestational diabetes. A review. *Acta Diabetol Lat* 1977 Jan-Apr;14(1-2):1-8.
159. Cao X, Qin W, He Z. [Changes of carbohydrate metabolism in normal pregnancy and its relationship with placental lactogen concentrations]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1998 Feb;33(2):80-2.
160. Bell AW, Bauman DE. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1997 Jul;2(3):265-78.
161. Gonzalez CG, Alonso A, Balbin M, Diaz F, Fernandez S, Patterson AM. Effects of pregnancy on insulin receptor in liver, skeletal muscle and adipose tissue of rats. *Gynecol Endocrinol* 2002 Jun;16(3):193-205.
162. Retnakaran R, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B. The impact of insulin resistance on proinsulin secretion in pregnancy: hyperproinsulinemia is not a feature of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2005 Nov;28(11):2710-5.
163. Shafir E, Barash V. Placental glycogen metabolism in diabetic pregnancy. *Isr J Med Sci* 1991 Aug-Sep;27(8-9):449-61.

164. Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab Res Rev* 2000 May-Jun;16(3):202-10.
165. ACON Committee Opinion. Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106(3):671-5.
166. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol Endocrinol* 2004;190:1091-7.
167. Jaffe RB. Fetoplacental endocrine and metabolic physiology. *Clin Perinatol* 1983 Oct;10(3):669-93.
168. Fernando MR, D'antona D, Petraglia Felice. Predictive Value of Hormone Measurements in Maternal and Fetal Complications of Pregnancy. *Endocrine Reviews* 2002;23(2):230-57.
169. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-56.
170. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Aug;67(2):341-7.
171. Barbour LA MC, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Supplement 2):112-9.
172. Gustafsoan B, Banasiark MF, Kalkhoff K, Hagen C, HJ K. Correlation of hyperprolactinemia with altered plasma insulin and glucagon: Similarity to effects of late human pregnancy. *J Clin Endocrinol Meta* 1980;51:241-6.
173. Herrera E, Munoz C, Lopez-Luna P, Ramos P. Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Braz J Med Biol Res* 1994 Nov;27(11):2499-519.
174. Feldman JM, Plonk JW, Bivens CH. The role of cortisol and growth hormone in the counter-regulation of insulin-induced hypoglycemia. *Horm Metab Res* 1975 Sep;7(5):378-81.
175. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among U.S. children, adolescents, and adults 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847.
176. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, M C, A G. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;9(4):359-72.
177. Lashen H, Fear K, DW S. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage Matched case-control study. *Hum Reprod Update* 2004;19(7):1644-46.

178. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: Prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:221.
179. Lauenborg J, Mathiesen E, Ovesen P. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1385.
180. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102(857).
181. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1598.
182. Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 1996;19:514.
183. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368.
184. Basaran A. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1373, author reply -4.
185. Ehrenberg HM, Iams JD, Goldenberg RL, Newman RB, Weiner SJ, Sibai BM, et al. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Jan;113(1):48-52.
186. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007 Jan;21(1):5-14.
187. Grobman WA, Peaceman AM, Socol ML. Cost-effectiveness of elective cesarean delivery after one prior low transverse cesarean. *Obstet Gynecol* 2000;95:745.
188. Crowther NJ, Ferris WF, Ojwang PJ, P R. The effect of abdominal obesity on insulin sensitivity and serum lipid and cytokine concentrations in African women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 May;64(5):535-41.
189. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008 Feb;34(1):2-11.
190. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259(87).
191. Rosen BS, Cook KS, Yaglom J, Groves DL, Volanakis JE, Damm D, et al. Adipsin and complement factor D activity: an immune-related defect in obesity. *Science* 1989;244:1483.

192. Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384.
193. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996 Feb 2;271(5249):665-8.
194. Ahima RS, Lazar MA. Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol* 2008 May;22(5):1023-31.
195. Dragulev B, Bao Y, Ramos-Cerrillo B, Vazquez H, Olvera A, Stock R, et al. Upregulation of IL-6, IL-8, CXCL1, and CXCL2 dominates gene expression in human fibroblast cells exposed to *Loxosceles reclusa* sphingomyelinase D: insights into spider venom dermonecrosis. *J Invest Dermatol* 2007 May;127(5):1264-6.
196. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196.
197. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature London* 1994;372:425.
198. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292.
199. Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riou JP, Auwerx J, et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996;98:251.
200. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413.
201. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res* 2004 Jun;12(6):962-71.
202. Brennan AM, Mantzoros CS. Leptin and adiponectin: their role in diabetes. *Curr Diab Rep* 2007 Feb;7(1):1-2.
203. Karakas M, Zierer A, Herder C, Baumert J, Meisinger C, Koenig W, et al. Leptin, adiponectin, their ratio and risk of coronary heart disease: Results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002. *Atherosclerosis* 2009 Aug 20.
204. Goldfine AB, Kahn CR. Adiponectin: linking the fat cell to insulin sensitivity. *Lancet* 2003 Nov 1;362(9394):1431-2.

205. Liu J, Cha Y, Sheng L, Ding HY, Zhao ZP, Liao XH, et al. [Relationship between adiponectin and beta-cell function in abdominal visceral obesity women]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2006 May;35(3):260-4.
206. Yamaguchi N, Kukita T, Li YJ, Kamio N, Fukumoto S, Nonaka K, et al. Adiponectin inhibits induction of TNF-alpha/RANKL-stimulated NFATc1 via the AMPK signaling. *FEBS Lett* 2008 Feb 6;582(3):451-6.
207. Szalowska E, Elferink MG, Hoek A, Groothuis GM, Vonk RJ. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Aug;94(8):3051-7.
208. Zhou Y, Zhang M, Guo W, Yu M, Xue K, Huang S, et al. Expression of resistin protein in normal human subcutaneous adipose tissue and pregnant women subcutaneous adipose tissue and placenta. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006;26(3):288-91.
209. Qatanani M, Szwegold NR, Greaves DR, Ahima RS, Lazar MA. Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J Clin Invest* 2009 Feb 2.
210. Ort T, Arjona AA, MacDougall JR, Nelson PJ, Rothenberg ME, Wu F, et al. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinology* 2005 May;146(5):2200-9.
211. Hekerman P, Zeidler J, Korfmacher S, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Zabeau L, et al. Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Mol Biol* 2007 May 8;41:1-12.
212. Cardozo AK, Kruhøffer M, Leeman R, Orntoft T, Eizirik DL. Identification of novel cytokine-induced genes in pancreatic betacells by high-density oligonucleotide arrays. *Diabetes* 2001;50:909-20.
213. Hang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, X C. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol* 2008 Jun;22(6):1416-26.
214. Canello R, Clement K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG* 2006 Oct;113(10):1141-7.
215. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodeling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003;200:448-64.
216. Bouloumié A, Sengenès C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes* 2001;50:2080-6.

217. Christiaens V, Scroyen I, Lijnen HR. Role of proteolysis in development of murine adipose tissue. *Thromb Haemost* 2008;99:290-4.
218. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, Rotellar F, et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *J Mol Med: Springer-Verlag*; 2009.
219. Wolf M, Kettle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98:757-62.
220. Ness-Abramof R, Apovian CM. Future of obesity prevention and treatment. *Stud Health Technol Inform* 2009;149:386-95.
221. Brans YW, Huff RW, Shannon DL, Hunter MA. Maternal diabetes and neonatal macrosomia. I. Postpartum maternal hemoglobin A1c levels and neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1982 Oct;70(4):576-81.
222. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages. *Mol Endocrinol* 2008 Jun;22(6):1416-26.
223. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 2005 Jul;69(1):29-35.
224. Rui L, Aguirre V, Kim JK, Shulman GI, Lee A, Corbould A, et al. Insulin/IGF-1 and TNF-alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest* 2001 Jan;107(2):181-9.
225. Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107(2):119-25.
226. Ventre J, Doebber T, Wu M, MacNaul K, Stevens K, Pasparakis M, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. *Diabetes* 1997 Sep;46(9):1526-31.
227. Palomer X, Perez A, Blanco-Vaca F. [Adiponectin: a new link between obesity, insulin resistance and cardiovascular disease]. *Med Clin (Barc)* 2005 Mar 19;124(10):388-95.
228. Widjaja A, IM S. Plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997;82(2):654-7
229. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006 Jun 30;88(3):234-43.

230. Aka N, Atalay S, Sayharman S, Kilic D, Kose G, Kucukozkan T. Leptin and leptin receptor levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006 Aug;46(4):274-7.

231. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006 Jul;49(7):1677-85.