

T.C.

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS
GELİŞEN ve GELİŞMEYEN POLİKİSTİK
OVER SENDROMLU HASTALARIN GEBELİK
ÖNCESİ METABOLİK DURUMLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Senem ARDA DÜZ

Danışman

Doç. Dr. Ilgın TÜRKCÜOĞLU

MALATYA - 2013

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU	3
2.1.1.PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ	5
2.1.1.1.POLİKİSTİK OVERLERİN ULTRASONOGRAFİK TANI KRİTERLERİ	5
2.1.1.2.KLİNİK HİPERANDROJENİZM.....	6
2.1.1.3.BİYOKİMYASAL HİPERANDROJENİZM	7
2.1.1.4.ADET DÜZENSİZLİĞİ.....	8
2.1.2.PATOFİZYOLOJİ.....	8
2.1.2.1.PRİMER NÖROENDOKRİN BOZUKLUK.....	9
2.1.2.2.OVARYAN ANDROJEN SENTEZ BOZUKLUĞU	9
2.1.2.3.ARTMIŞ PERİFERAL KORTİZOL METABOLİZMASI	10
2.1.2.4.GENETİK.....	10
2.1.2.6.İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERİNSÜLİNEMİ.....	11
2.1.2.6.1.İNSÜLİNİN ETKİLERİ.....	15
2.1.2.6.2.İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESTLER.....	17
2.1.2.6.2.1.HİPERİNSÜLİNEMİK-ÖGLİSEMİK KLEMP TEKNİĞİ	17
2.1.2.6.2.2.İNSÜLİN TOLERANS TESTİ.....	18
2.1.2.6.2.3.SADECE GLUKOZ YÜKLEMESİ GEREKTİREN TESTLER	18
2.1.2.6.2.4.ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ	18
2.1.2.6.2.5.AÇLIKTA UYGULANAN TESTLER.....	18
2.1.2.6.2.6.HOMEOSTATİK MODEL ASSESMENT	19
2.1.2.6.2.7.QUANTİTATİVE İNSÜLİN SENSİTİVİTY CHECK INDEX (QUICKI)	19
2.2.DİYABETES MELLİTUS	21
2.2.1.TİP 1 DİYABETES MELLİTUS	24
2.2.2.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	24
2.2.3.GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	25
2.2.3.1.GEBELİKTE KARBONHİDRAT, YAĞ VE AMİNOASİT METABOLİZMASINDA DEĞİŞİKLİKLER.....	27

2.2.3.2.GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSTA TARAMA VE TANI.....	30
2.2.3.2.1.TARAMA TESTLERİ	30
2.2.3.2.2.TANI TESTLERİ	32
2.2.3.3.GESTASYONEL DİYABET VE İLİŞKİLİ KOMPLİKASYONLAR	34
2.2.3.3.1.FETAL MAKROZOMİ	34
2.2.3.3.2.SEZARYENLE DOĞUM.....	35
2.2.3.3.3.OMUZ DİSTOSİSİ VE DOĞUM TRAVMASI.....	35
2.2.3.3.4.NEONATAL METABOLİK PROBLEMLER	35
2.2.3.3.5.PERİNATAL MORTALİTE.....	35
2.2.3.3.6.HİPERTANSİYON VE PREEKLAMPSİ	36
2.2.3.3.7.GDM’NİN ANNE VE BEBEK ÜZERİNDEKİ GEÇ ETKİLERİ.....	36
2.2.3.4.TEDAVİ	36
2.2.3.5.PRENATAL İZLEM VE KOMPLİKASYONLAR.....	38
2.2.3.6.DOĞUMUN ZAMANLAMASI VE DOĞUM ŞEKLİ.....	39
2.2.3.7.TRAVAY VE DOĞUM SIRASINDA GLUKOZ KONTROLÜ.....	39
2.2.3.8.HASTALARIN POSTPARTUM TAKİBİ.....	40
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	42
3.2.BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	43
3.3.HORMONAL ÖLÇÜMLER	43
3.4.İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	43
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ	56
7.ÖZET	57
8.SUMMARY.....	59
9.KAYNAKLAR.....	61

KISALTMALAR

ACOG	: American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
ADA	: American Diabetes Association
AES	: Androjen Excess Society
AG	:Açlık glukoz
AI	: Açlık insülin
BFP	: Biyofizik profil
CC	: Carpenter Coustan
CRP	: C-reaktif protein
C/S	:Sezaryen ile doğum
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
E ₂	: Estradiol
FAI	: Serbest androjen indeksi
FSH	:Folikül Stimüle Edici Hormon
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	: Büyüme hormonu
GLUT	: Glukoz aracılı taşıyıcı
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HAPO	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HOMA	: Homeostatic Model Assessment
HPL	: İnsan plasental laktojen
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IQ	: Intelligence Quotient
IRS	: İnsülin reseptör substrat protein
IUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
İD	: İnsülin direnci
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LGA	: Large for Gestational Age
LH	: Lüteinize edici hormon
NDDG	: National Diabetes Data Group
NIH	: National Institutes of Health
NST	: Non-stres test
NVD	: Normal vajinal yol ile doğum
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PI	: Fosfotidil inozitol
PKOS	: Polikistik Over Sendromu

PRL	:Prolaktin
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kütle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
β -HSD	: β -Hidroksi steroid dehidrojenaz

TABLO LİSTESİ

TABLO 1: PKOS TANI KRİTERLERİ	4
TABLO 2: DİYABETES MELLİTUSUN ETKENLERE GÖRE SINIFLAMASI (132)	22
TABLO 3 : DİYABETİK GEBELERDE WHITE SINIFLAMASI	26
TABLO 4: ACOG. GEBELİKTE DİYABET SINIFLAMASI	27
TABLO 5: GDM TANISI İÇİN 100 G ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE CARPENTER COUSTAN (CC) VE “NATIONAL DIABETES DATA GROUP” (NDDG)’YE GÖRE EŞİK DEĞERLER	33
TABLO 6: GDM TANISI İÇİN 75G ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNDE EŞİK DEĞERLER (HAPO)	33
TABLO 8: GDM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN METABOLİK PROFİLİ	47
TABLO 9: GDM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARDA OLİGO VE/VEYA AMENORE, USG’DE PCO GÖRÜNÜMÜ VE HİRSUTİZM BULUNMA ORANLARI	49
TABLO 10: GDM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN DOĞUM BİLGİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ..	50
TABLO 11: GDM GELİŞEN VE GELİŞMEYEN HASTALARIN DOĞUMDA GEBELİK HAFTASI VE YENİDOĞANLARIN DOĞUM KİLOLARI	50
TABLO 12: GDM GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ OLABİLECEK DEĞİŞKENLERİN ÇOKLU LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ	52

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 1: MODİFİYE FERRİMANN-GALLWEY SKORLAMA SİSTEMİ	7
ŞEKİL 2: POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDAKİ İD'İN HÜCRESEL MEKANİZMALARI (84).....	14
ŞEKİL 3: HİPOTALAMO – PİTÜİTER – OVARYAN AKS VE İNSÜLİNİN ROLÜ	15
ŞEKİL 4: GRUPLARA GÖRE YAŞ DAĞILIMI.....	45
ŞEKİL 5: GRUPLARA GÖRE VKİ DAĞILIMI.....	46
ŞEKİL 6: OGTT DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE DEĞİŞİMİ	48
ŞEKİL 7: İSTATİSTİKSEL OLARAK ANLAMLI DEĞİŞKENLERİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI	48
ŞEKİL 8: DOĞUMDA GEBELİK HAFTASININ GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI	51
ŞEKİL 9: YENİDOĞAN DOĞUM KİLOLARININ GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus, ilk kez gebelikte ortaya çıkan diabet veya bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Etnik kökene ve tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte sıklığı %0.2-14'tür (2-4). İki klinik paterni vardır. %90'ı gebelik ile sınırlıdır. Ancak bu hastaların yarısından fazlasında ilerideki 20 yıl içerisinde aşikar diyabetes mellitus gelişmektedir. GDM, insülin bağımsız diyabetes mellitus için kuvvetli bir risk faktörüdür (4,5). Dahası GDM'li anne çocuklarında obezite ve diabetes mellitus gelişimi gibi uzun dönem komplikasyonların da arttığı yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (6 -9). Altta yatan patojenik mekanizma gebelikte azalan insülin duyarlılığına sekonder gelişen hiperinsülinemi ile pankreatik β hücrelerinin kapasitesi arasındaki dengesizliktir (10-13). Gebe değilken insülin duyarlılığı azalmış veya β - hücre fonksiyonları bozulmuş kadınlar GDM için riskli grubu oluşturmaktadır.

Makrozomi ve buna bağlı obstetrik sonuçlar ve neonatal hipoglisemi GDM'nin en önemli komplikasyonlarıdır. GDM için en önemli risk faktörleri obezite, ailede DM öyküsü, önceki gebelikte GDM öyküsü ve glukozürüdür (14). Son çalışmalar PKOS'un da GDM için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (15).

PKOS, reproduktif çağıdaki kadınlarda en yaygın endokrin bozukluktur (16). İnsülin direnci ve anormal β -hücre fonksiyonu polikistik over sendromu olan kadınlarda saptanmaktadır (17-22). Bu hastaların önemli bir kısmında bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur ve genç yaşta insülin bağımsız diyabetes mellitus gelişmektedir (18, 21). Gebeliğin doğasında da insülin direnci olduğundan PKOS'lu hastalar GDM için riskli grubu oluşturmaktadır (23-25)

PKOS'da karbonhidrat metabolizmasındaki bu bozulmalara ve PKOS'un %20'den fazlasının premenopozal kadınlarda ortaya çıkıyor olmasına rağmen GDM ile muhtemel ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. PKOS'un ailesel geçişi, ciddi insülin direnci ve GDM bildirilmiştir (26), iki yeni çalışmada PKOS tanısı almış kadınlarda GDM gelişimi ile ilişki bulunmuş (27) ve bulunamamıştır (28).

GDM'nin yüksek insidansı ve erken tanı ve zamanında müdahalenin yararlı sonuçlar doğurması nedeniyle bu hastalar gebelikte yakın takip edilmeli ve gelecekte tip 2 DM gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

GDM'nin olumsuz sonuçlarının önlenmesi için erken dönemde tanı konulması oldukça önemlidir. PKOS ile GDM arasında bir ilişki bulunduğu takdirde PKOS olan hastalara daha erken dönemde GDM'ye yönelik tanı testleri yapılarak GDM tanısı daha erken konulabilecektir. PKOS reproduktif çağıdaki en yaygın endokrinolojik bozukluk olduğundan özellikle hangi PKOS hastalarında GDM gelişeceğini öngörmemizi sağlayacak belirteçlerin olması faydalı olacaktır. Bu çalışmanın amacı PKOS hastalarında gebeliklerinde GDM gelişenler ve gelişmeyenlerin gebelik öncesi antropometrik, biyokimyasal, metabolik, hormonal ölçümleri ve gebelik sonuçlarını karşılaştırarak, GDM riskini artıran bağımsız değişkenlerin saptanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS; infertilite, hirsutizm, obezite, insülin direnci ve oligomenore ile seyreden bir klinik tablodur. Kadınlarda anovulasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir ve sıklığı toplumlara ve tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte %2,2 - 26 arasında değişmektedir. (29). PKOS'da ovaryan disfonksiyon vardır. Hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik overlerin gösterilmesi en belirgin özelliğidir (30). Diğer klinik bulgular ise menstürel düzensizlik, androjen artışı bulguları ve obezitedir.

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün 1990 yılındaki PKOS Konferansı'nda ovaryan disfonksiyon semptom ve bulgularını kapsayan tanısal kriterler kabul edilmiştir (31). Fakat günümüzde düzenli siklusları ve hiperandrojenizm ve/veya polikistik overleri olan hastalarda da PKOS olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında Rotterdam PKOS Çalışma Grubu tarafından PKOS tanı kriterleri güncellenmiştir (32). Son olarak 2006'da "Androjen Excess Society (AES)" gelecekte yapılacak klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda standardizasyon ve kolaylık sağlaması için tanı kriterlerini belirlemiştir (33). Tablo-1 'de PKOS için farklı zamanlarda farklı gruplar tarafından ortaya konulan tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 1: PKOS tanı kriterleri

Tanımlama / yıl	Tanısal kriterler	Dışlama kriterleri
NIH / 1990	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel Disfonksiyon	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu Hiperprolaktinemi
Rotterdam / 2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuvar disfonksiyon 3. Polikistik over Morfolojisi	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler Cushing sendromu
AES / 2006	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra	Konjenital adrenal hiperplazi Androjen salgılayan tümörler

	birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovulasyon 2. Polikistik over Morfolojisi	Cushing sendromu Hiperprolaktinemi Androjenik /anabolik ilaç kullanımı Ciddi insülin direnci sendromları Tiroid disfonksiyonu
--	--	---

2.1.1. PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi

PKOS'un doğal seyri tam olarak anlaşılmadığı ve semptomatolojisi oldukça geniş olduğu için PKOS'lu olguların klinik değerlendirilmesi karmaşıklığını sürdürmektedir. Asemptomatik olgularda ultrasonografide yalnızca overlerin polikistik görünmesinin klinik bir önemi kanıtlanamamıştır (34).

2.1.1.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

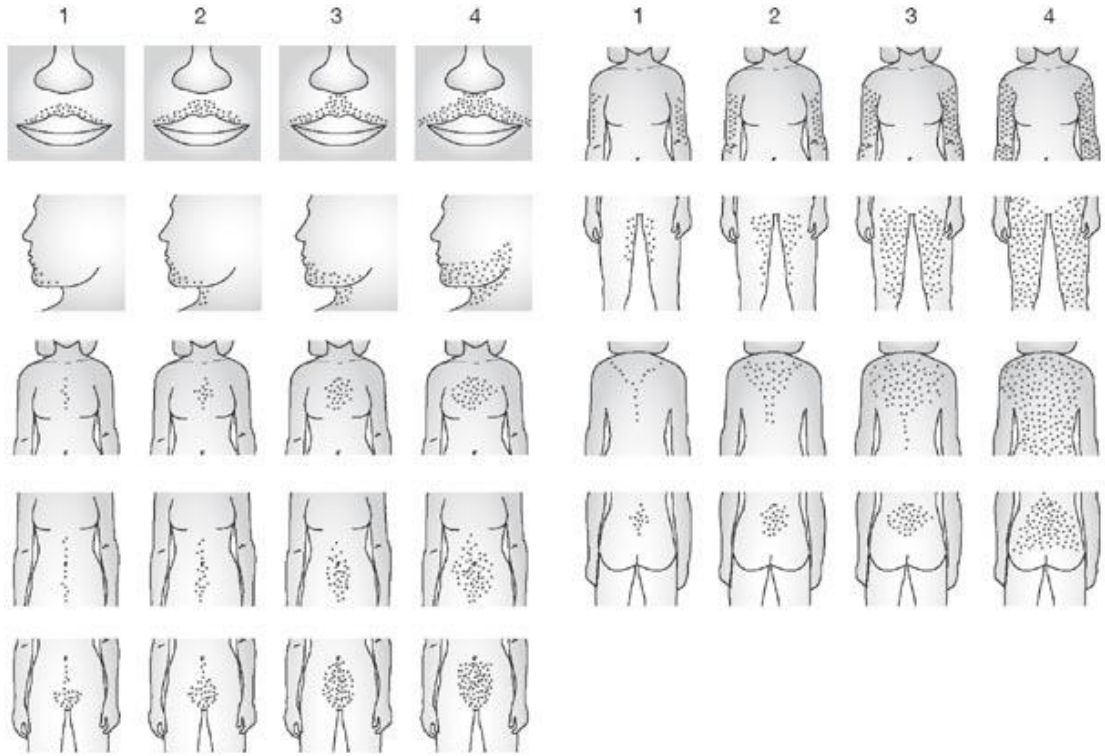
Overlerde periferik yerleşimli küçük kistlerin gerdanlık benzeri dizilimleri polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek birer kist olmayıp, immatur veya atrezik folliküllerdir. Bu folliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümündedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler esas alınarak, polikistik over tanısı için objektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler; her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over hacmi (>10 cm³) olarak tanımlanmıştır. Over hacmi aynı zamanda over stroma kalınlığını da yansıtacağından subjektif bir tanımlama olması nedeniyle over stromasının kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içerisine alınmamıştır. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülmemiştir (35,36). Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant folikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması gerektiği belirtilmiştir (35, 36). Yine ultrasonografi ile olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesi de bir avantajdır (37).

Histopatolojik incelemelerde de polikistik overlerde artmış sayıda folikül, iç teka hücre katmanında artmış hipertrofi ve luteinizasyon, kalınlaşmış overyan tunika gibi bulguların saptanması ile ultrasonografik kriterlerle iyi bir şekilde korele olduğu kanıtlanmıştır (38).

2.1.1.2. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanmaktadır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (34). 3 tip kıl vardır. Bunlardan birincisi lanugo tipi olup erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkincisine vellus denilmektedir ve bu tip yumuşak, kısa ve pigmentiz özelliğe sahiptir. Üçüncüsü terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümüne neden olmaktadır. Bu kadar önemli olmasına rağmen çoğu klinisyen hirsutizmi standart skorlama sistemi kullanmadan subjektif olarak değerlendirmektedir (6, 10, 11). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin niceleyici değerlendirilmesine imkan sunmaktadır (39). Bu skorlama sistemine göre vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir (maksimum puan 44). Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (Şekil 1) kullanılmaktadır ve çoğu yazara göre normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir (40). Hirsutizmin değerlendirilmesindeki dezavantajlar ise büyük populasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması, çoğu olgunun değerlendirmeye gelmeden önce tedavi edilmiş olmasıdır (35, 36). Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Bu nedenlerden bazıları hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörlerdir. Androjen salgılayan tümörler de nadir görülmekle birlikte hirsutizme neden olabilirler. Akromegali ve hiperprolaktinemi de hirsutizme neden olabilen hastalıklardır (40). Bunların dışlanması için bazı görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testlerinin yapılması gerekir.

Şekil 1: Modifiye Ferrimann-Gallwey Skorlama Sistemi



Hirsutizmlilerde testosteronu, daha güçlü bir androjen olan DHT'ye dönüştüren 5α -redüktaz enzim aktivitesinde artış vardır (41). Hiperandrojenizm, insülin ve insülin-benzeri büyüme faktörü bu enzimin aktivitesini artırmaktadır. Hiperandrojenizmlilerde, boynunda, göğüs ve sırtında akne oluşabilir. Fakat yapılan çalışmalarda aknelilerde androjen fazlalığı prevalansı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (35, 36).

2.1.1.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

PKOS'lu her olguda biyokimyasal olarak hiperandrojenizm gösterilemeyebilir. Androjen fazlalığına dolaşımdaki androjen seviyelerine bakarak karar vermek çoğu zaman sorun oluşturmaktadır. Çünkü ölçümler arasında belirgin farklılıklar olabilmektedir. Çok iyi karakterize edilmiş normal popülasyona ait normal değerler hakkında yeterli bilgimiz halen yoktur (34, 35, 36, 40). Bu uyarılar ışığında serbest testosteron ve serbest testosteron indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır (34, 35, 36, 40). PKOS'lu olgularda bazen izole total testosteron veya DHEA-S seviyelerinde yükseklik saptanabilmektedir. Ancak bu ölçümler daha çok fonksiyonel bir tümörün varlığını araştırmak için kullanılırlarsa da klinik yansımanın bu tip

olgularda daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (35, 36, 40). PKOS'lu olgularda hirsutizm yıllar içerisinde oluşurken, fonksiyonel bir tümör varlığında birkaç ay içinde hızlı bir şekilde oluşmaktadır (40). Yine total testosteron seviyelerinde bir yükseklik saptanırsa bu ölçümün tekrarlanması fayda vardır (40).

2.1.1.4. Adet Düzensizliği

PKOS'lu olguların jinekolojik olarak en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu genellikle düzensiz ovulasyon sonucunda oligo-amenore şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu olgularda menarş yaşı gecikmez ancak ilk adetler genellikle düzensizdir. İleriki yıllarda birtakım streslere maruz kalma veya kilo alma gibi nedenlerden sonra amenore gelişebilir (37). Obezite, periferik östrojen dönüşümünü ve insülin düzeyini artırarak LH seviyelerinde yükselmeye yol açmaktadır (34). Balen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PKOS'lu olguların %30'u düzenli adet döngüsüne sahipken, %50'sinde oligomenore ve %20'sinde amenore bulunmaktadır (41). Bazen bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır kanamalar olabilmektedir. Yine bu hastalarda karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometrial hiperplazi de görülebilir. PKOS'lu olgularda amenore olması ile serumda yüksek LH seviyesi arasında bir ilişki saptanmaktadır. Yüksek LH seviyelerinin, oosit maturasyonuna ve fertilizasyon üzerine olumsuz etkileri vardır (42).

2.1.2. Patofizyoloji

Yıllardır, polikistik overlerin oluşumuna yol açan mekanizmalar netleşmemiştir. Ancak olayın temelinde kronik anovulasyon yatmaktadır. Hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve bunların sonucunda ortaya çıkan hirsutizm ve obezite temel fizyopatolojik unsurlar içerisinde sayılmaktadır (43). PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının herhangi bir döneminde bulunabilirler. Hastalarda oligo-amenore, hirsutizm, infertilite, obezite ve pozitif aile hikayesi bulunabilmektedir. Biyokimyasal bulgular ise serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken midfoliküler faz plazma östradiol tespiti ve artmış östron konsantrasyonudur (44). PKOS'da 4 kompartmanda bozukluk vardır; (a) over, (b) adrenal bez, (c) cilt ve yağ dokusu ve (d) hipotalamo-hipofizer

aks. Bu bozukluklar hiperandrojenizm ve anovulasyon ile sonuçlanır. PKOS'da etyopatogeneizde hipotalamo-hipofizer-ovaryan akstaki değişiklikler, intrinsek over patolojisi, peripubertal artmış adrenarş ve fizyolojik insülin direncinin birlikteliği, obezite, patolojik insülin direnci ve pankreasta β hücre disfonksiyonu ve genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikimin rolü gösterilmekle beraber bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir (20, 45). PKOS patogenezinin açıklamak için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlardan başlıcaları; LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk, ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi, adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk, genetik geçiş ve insülin sekresyonu ve aksiyonundaki bir bozukluk sonucu gelişen insülin direnci (46).

2.1.2.1. Primer Nöroendokrin Bozukluk

LH teka hücrelerinde androjen sentezini, FSH ise granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler. PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup, bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. PKOS'lularda östradiol ve progesteronun negatif feedback etkisine sekonder olarak GnRH salınım sıklığı artar. Artmış GnRH salınım sıklığı seçici olarak LH salınımını arttırır ve artmış LH seviyesi tekal androjen sentezini uyarır. Bu androjenler granüloza hücrelerinde, düşük siklik salınımlarının sonucu olarak foliküler gelişim duraksadığı için, östrojenlere aromatize edilemezler (46-48).

2.1.2.2. Ovaryan Androjen Sentez Bozukluğu

PKOS'lu kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonuna temel katkının çoğunlukla overlerden geldiği gösterilmiştir. PKOS'lu olgularda sitokrom P450c-17 ve 3- β -HSD enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17 β -HSD enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (24). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 α hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı bulunmuştur (49- 51). Yine yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda GnRH agonisti testine 17- OH-progesteron cevabının arttığı gösterilmiştir (52). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi, sitokrom P450c17 α 'nın

anormal regülasyonuna bağlanmıştır. PKOS'lu kadınların her bir teka hücresi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem bazal durumda, hem de LH ile uyarılmış durumda androstenedion üretimlerinin önemli bir şekilde arttığı gösterilmiştir (53-56). Sonuç olarak PKOS'da görülen hiperandrojenizmin büyük olasılıkla ovaryan kaynaklı olduğu belirtilmiştir.

2.1.2.3. Artmış Periferik Kortizol Metabolizması

Artmış adrenal androjen üretimi PKOS'lu kadınların %25'inde bulunmaktadır. Kortizol metabolizması için yan yollar; kortizolün 5 α -redüktaz ve 5 β -redüktaz enzimleri tarafından karaciğerde inaktivasyonunu, karaciğer ve yağ dokusunda 11 β -OH steroid dehidrogenaz ile kortizona dönüşümünü içerir. Bu teoriye göre artmış 5 α -redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11 β -OH steroid dehidrogenaz aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompensatuvar olarak ACTH sekresyonunu artırır. PKOS'lu kadınların %50'si aşırı kilolu olup, obezite, kortizol metabolizmasında anormallığe neden olabilir. Sonuçta PKOS'da değişmiş kortizol metabolizmasını bu enzim aktiviteleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyle açıklamak için daha fazla veriye gereksinim vardır (46, 48, 57).

2.1.2.4. Genetik

Son yıllarda PKOS ile ilgili genetik çalışmalar hız kazanmıştır. Bazı çalışmalar PKOS'da herediter geçişin olduğunu göstermiştir (58- 62). Spesifik genetik bir nedeni tanımlamak için çeşitli uygulamalar başlatılmıştır (63, 64). Bazı nadir örneklerde tek gen mutasyonları gösterilmiştir (65). Sonuç olarak karmaşık multigenik bir bozukluk olduğu anlaşılmıştır. İnsülin direnci ve onun sekelleri ile ilgili olan hipotalamo-pituiter-ovaryan aks ile ilgili genler incelenmektedir. Normal ve PKOS'lu kadınların özellikle teka hücrelerinde gen ekspresyon analizleri yapılmıştır. Özellikle de insülin sinyal mekanizması ile ilgili gen ekspresyonları saptanmıştır. Wood ve ark.'nın çalışmalarında 346 gen ekspresyonu gösterilmiştir (64). Yine pankreasın β hücrelerinde insülin transkripsiyon regülasyonunda ve dolayısı ile insülin duyarlılığında önemli rolü olan E 47 ekspresyonu gösterilmiştir (66).

PKOS'da androjen reseptörlerinin bir çok gende promotör bölgelerinin farklı sentezlendiği gösterilmiştir. Örneğin PPAR-gama geninin PKOS overlerinde aşırı ekspresyonu vardır (67). Ancak PCOS'un genetik geçişi ile ilgili çalışmaların artırılmasına ihtiyaç vardır.

2.1.2.5. Obezite

PKOS'da obezitenin nedeni hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak vakaların en az %30'unda hatta bazı serilerde % 75'inde görülmektedir (68). Amerika'daki PKOS'lu kadınlar Avrupa'dakilere göre daha yüksek vücut ağırlığına sahiptir (68-71). Bu durum Amerika'da giderek artan PKOS sıklığını açıklayabilir.

Yağ dokudaki, özellikle de viseral yağ dokudaki artış bel çevresinin (>88 cm) ya da bel/ kalça oranının artması ile tespit edilir. Bu da hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (72). İnsülin direncinin kilo verme veya medikal tedavi ile azaltılması PKOS'lu hastalardaki metabolik bozuklukları iyileştirir ancak genellikle tamamen normalleştiremez.

2.1.2.6. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

PKOS'lu hastaları %30-40'ında glukoz intoleransı mevcuttur ve yaklaşık %10'u hayatlarının 4. dekadında tip 2 DM tanısı alacaktır (73, 74).

İnsülin direnci (İD), dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin bulunmasına rağmen insülinin etkisine karşı yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (44, 48). İlk olarak 1921'de Achard ve Thiers (56) hiperandrojenemi ve insülin metabolizması arasındaki patofizyolojik ilişkiyi 'sakallı kadınların diabeti'olarak tanımlamışlardır. Daha sonra 1976'da Kahn ve arkadaşlarının şiddetli İD olan genç kızlarda virilizasyon olduğunu belirlemesi hiperandrojenik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açmıştır (56). İD ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ise ilk olarak 1980'de Burghen ve arkadaşları (75), obez PKOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır. Ancak, oofektomi, GnRH agonisti veya antiandrojen ajan kullanımının insülin duyarlılığında değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir. Ayrıca androjenlere bağlı oluşan İD'nin derecesi, insülin rezistans sendromlu veya akantozis nigrikanslı kadınlarda görülen hiperandrojenemiye bağlı İD'den daha hafif seyretmektedir (48, 53, 76-78).

Yeterli pankreas rezervi olduğunda plazma glukoz seviyesinin korunabilmesi için daha yüksek konsantrasyonda insüline ihtiyaç vardır. Dolayısıyla kronik doku direncine kompanse edilebilir cevap olarak hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direncini açıklamak için, periferik hedef doku direnci, azalmış hepatik klirens ve artmış pankreatik duyarlılık gibi mekanizmalar öne sürülmüştür. Öglisemik klemp tekniğiyle yapılan çalışmalarda, hiperinsülinemili hiperandrojenemik kadınların periferik insülin direncine ve azalmış hepatik insülin ekstraksiyonundan dolayı, azalmış insülin klirens oranına sahip oldukları gösterilmiştir (33). Birçok araştırmacı, PKOS'lu hastalarda İD'nin mekanizması üzerine odaklanmıştır. Bu alandaki araştırmaları anlamak için normal insülin sinyalinin nasıl olduğunu anlamak gerekir. İnsülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonunu aktive eder, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive olur. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (50, 79, 80).

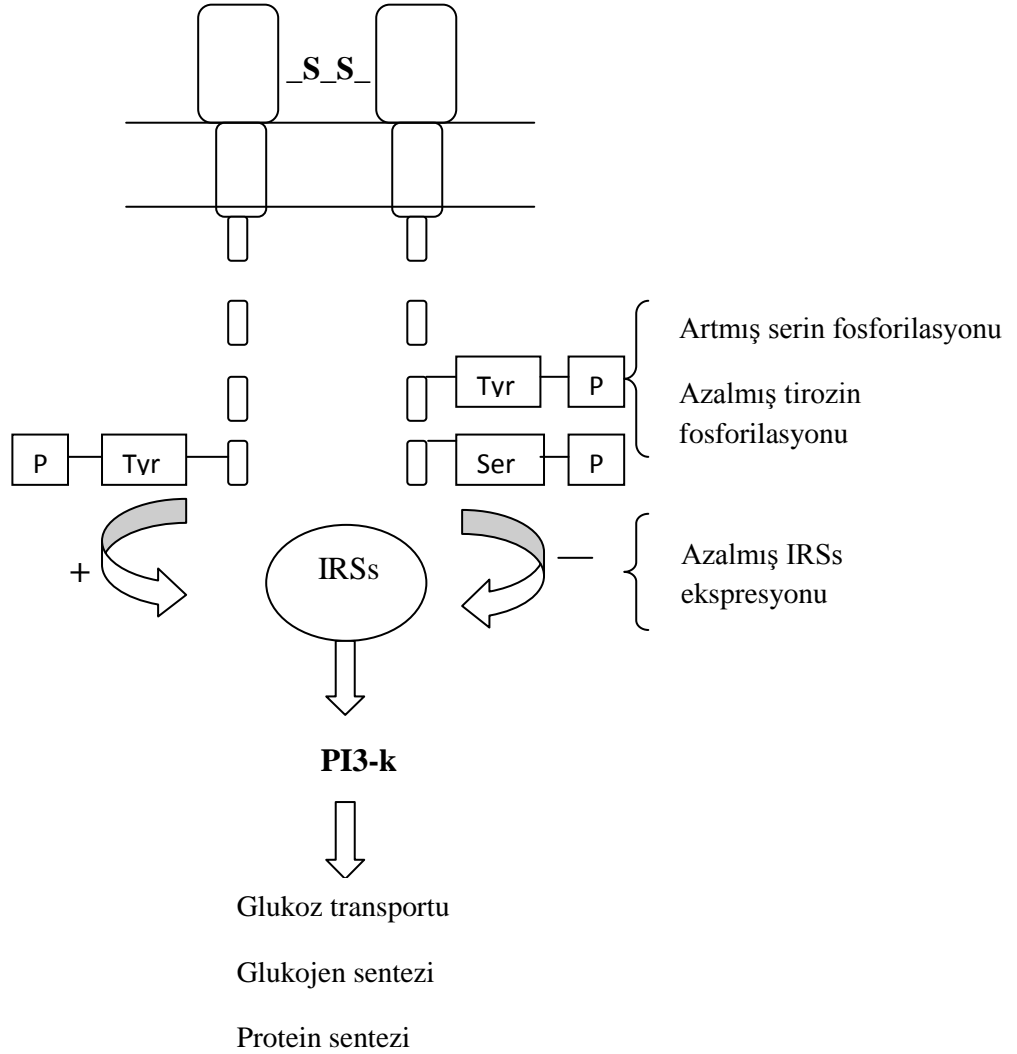
PKOS'da İD'nin moleküler mekanizması yeterince açık olmamakla birlikte, insülin reseptörlerinin β alt ünitesinde insülin bağımsız serin fosforilasyonunun bazı PKOS'lularda fazla olduğu bildirilmiştir ve İD'de yeni bir mekanizma öne sürülmüştür. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlara glukoz alımını sağlayan, yağ dokusunda da lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülin, sinyal kaskadının başlangıcında insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörleri heterotetramerik glikoproteinlerdir. İki büyük α subuniti ekstraselüler olup insülini bağlar. İki küçük β subuniti ise temel olarak stoplazmik, tirozin kinaz içerir ve insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir (24). İnsülinin α subunitine bağlanmasıyla tirozin kinaz aktive olur (Şekil 2). İnsülin reseptör substrat protein ailelerinden iki tanesi (IRS-1 ve IRS-2) intraselüler protein fosforilasyon kaskadını başlatır, daha sonra PI-3 kinaz glukozun GLUT-4 aracılığıyla taşınmasını artırır (81).

PKOS'lu kadınlarda yağ hücrelerinin insülin uyarısına cevabında da, insülinin reseptörüne normal bağlanması söz konusudur. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu, glukozun hücre içine taşınması gibi daha sonraki olayların azalması defektin postreseptör düzeyde olduğunu göstermektedir.

PKOS'lularda periferel İD, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir bozukluğa bağlıdır. Reseptör kinaz aktivitesindeki bozukluk insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunun azalması, serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır. Bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki P450c17 α enzim sisteminde serin fosforilasyonunu arttırarak hiperandrojenizme yol açar. Serin fosforilasyonu, insülin reseptöründe tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederken, tirozin fosforilasyonu tirozin kinaz aktivasyonunu artırır ve PKOS'lu hastaların en az %50'sinde aşırı serin fosforilasyonu ve normal sinyal iletiminde inhibisyon görülür. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenalde sitokrom P450c17 α aktivitesini arttırarak androjen sentezini uyarır ki bu bazı PKOS'lu hastalarda İD ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (51, 79, 82, 83).

İD, ovaryan ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimi olan sitokrom P450c17 α 'nın aşırı aktivitesiyle ilişkili olabilir. Sitokrom P450c17 α 'nın 17-20 liyaz ve 17 α -hidroksilaz aktiviteleri de olduğu ve ovaryan androjen sentezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Ovaryan teka hücrelerinde 17 α -hidroksilaz, progesteronu 17 OH progesterona dönüştürür, bu da 17-20 liyaz ile androstenediona dönüştür. Androstenedion 17 β -redüktaz ile testosterona dönüştür. İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak ovaryan ve adrenal androjen sentezini uyardığı gibi teka hücrelerinde LH'ya bağımlı androjen üretimini de uyararak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemideki düzelme, dolaşımdaki androjenlerin hızlı bir şekilde ve aniden normal düzeylerine inmesine yol açar (82, 84-87). Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerini arttırır ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini baskılayarak buna ikincil olarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırır (48, 75, 88, 89). Ayrıca insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını artırabilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırarak hiperandrojenemiye arttırabilirler (89, 90).

Şekil 2: Polikistik Over Sendromu'ndaki İD'nin Hücresel mekanizmaları (84)

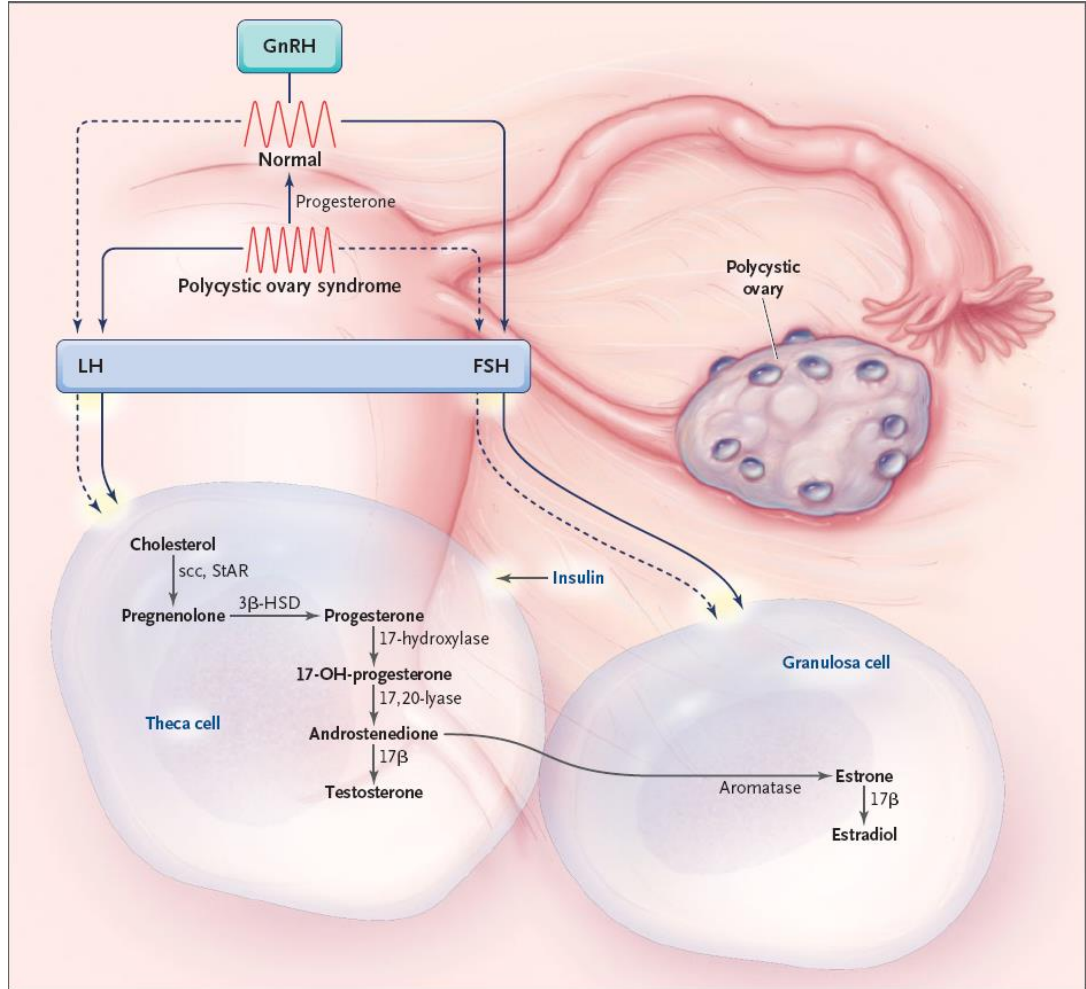


Azalmış fetal büyüme PKOS'da insülin direncinin diğer bir nedeni olabilir. Bu durum erişkin hayatta metabolik ve kardiyovasküler riskler açısından tanımlanmıştır. Muhtemelen bu mekanizmanın altında da İD yatmaktadır. Azalmış fetal büyüme, hiperinsülinemi, anovulasyonu ve ovaryan hiperandrojenizmi predispoze etmektedir (91).

PKOS'da insülin direnci ve buna sekonder hiperinsülineminin mekanizması oldukça karmaşıktır. İn vivo ve in vitro çalışmalar ile insülinin teka hücre düzeyinde LH üzerinden ovaryan steroidogenezi direk olarak stimüle ettiği gösterilmiştir (Şekil 3). Ayrıca insülin karaciğerde seks hormon bağlayıcı

globulin (SHBG) sentezini azaltarak serbest testosteron düzeyini artırmaktadır. IGFBP1'in de karaciğerde sentezini azaltarak overde IGF1 biyoyararlanımını artırmaktadır. Bu durum da ovaryan androjen üretimine katkı sağlamaktadır. PKOS hastalarının %50'sinde hiperandrojenizm görünümünden adrenal androjenler sorumludur. Hiperinsülineminin adrenal steroidogenezise katkısı gösterilmiştir (92).

Şekil 3: Hipotalamo – Pituiter – Ovaryan aks ve insülinin rolü



2.1.2.6.1. İnsülinin Etkileri

İnsülin; direkt olarak ovaryan steroidogenez uyarmakta, steroidogenez uyarıda LH ve FSH'nın etkisini, LH sentez ve salınımını, ACTH'ya adrenal duyarlılığı, LH'ya teka hücre duyarlılığını, adrenal ve ovaryan 17α-hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini ve ovaryan IGF-1 reseptörlerini artırmakta iken IGFBP-1 düzeyini azaltmakta ve hepatik SHBG sentezini inhibe etmektedir. Ayrıca

ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki göstermektedir. (48, 50, 55, 79, 81, 93).

Birçok PKOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İD ve hiperinsülinemi bulunmaktadır. İnsülinin invitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PKOS patofizyolojisinde İD'nin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (46, 47, 49, 81). PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak bel-kalça oranının arttığı android obezitedir (46, 47, 81). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır ve bu grupta hastalığın patogenezi ve İD'nin mekanizması obezlerden farklıdır. İD, hem zayıf hem de obez PKOS'lularda görülebilmekle birlikte, obezite İD için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obez PKOS'luların %75'inde, obez olmayan veya zayıf PKOS'luların ise %30'unda hiperinsülinemi ve İD vardır. Obez PKOS'lularda İD'nin şiddeti obezitenin derecesiyle koreledir. Etkilenmiş zayıf PKOS'lularda ise intrensek ve hala tam olarak anlaşılammış bir İD formu vardır (52, 53, 89). Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında ve insülin seviyelerinde anormallik daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (83, 94, 95).

IGF sistemi insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur. İnvitro çalışmalarda, proinsülinin 70 aminoasitli polipeptit homoloğu olan IGF-1'in insan ve hayvan hücrelerinde ovaryan fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir (46, 48, 96, 97). Hiperinsülinemi, ovaryan tip1 IGF reseptörlerini çoğaltarak overdeki IGF etkisini artırır. IGF'lerin aktiviteleri düşük moleküler ağırlıklı IGFBP'ler tarafından düzenlenir. İnsülin IGFBP-1 sentezini inhibe eder. Dolayısıyla hiperinsülinemi, ovaryan IGFBP-1 sentezini inhibe ederek hiperandrojenizme yol açabilir. Çünkü IGFBP- 1'in düşük intrafoliküler seviyesi, intraovaryan serbest IGF konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Dolaşımdaki IGFBP-1 karaciğerden insülinin inhibitör kontrolü altında sentezlendiği için, PKOS'lularda IGFBP-1 seviyeleriyle insülin arasında negatif korelasyon vardır. Bu nedenle hiperinsülinemi varlığında hem dolaşımdaki hem de intraovaryan IGF biyoyararlılığı artar ve bu da steroidogenezi uyarır (48, 89, 97). PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığı GH/IGF-1 sistemini etkiler. İD olan, ancak obez bireylerdeki kadar belli olmayan, obez olmayan PKOS'lu hastalarda

IGF biyoyararlılığının artmış olması, sadece insülin uyarılı IGFBP-1'in baskılanmasına bağlı olmayıp; aynı zamanda hepatik IGF-1'in GH uyarılı üretiminin fazlalığına da bağlıdır (48). Yaklaşık 60 yıldır klinisyenler ve araştırmacılar insüline karşı doku direncinin bazı kronik hastalık durumlarında önemli rol oynadığını savunmaktadırlar (93). İskelet kaslarının insülin aracılı glukoz alımına direnç göstermesiyle klinik olarak İD oluşur. İnsülin uyarılı glukoz alımının periferik dokularda temel bölgesi iskelet kasları olmakla birlikte, yağ dokusu, karaciğer ve endotel hücrelerde de İD gelişebilir (98- 101).

2.1.2.6.2. İnsülin Direncini Belirlemede Kullanılan Testler

İD'nin tanısı kolay değildir. İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için geliştirilen birçok test vardır. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin sensitivitesini değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir (86, 102- 104).

2.1.2.6.2.1. Hiperinsülinemik-Öglisemik Klemp Tekniği

1979'da DeFronzo ve arkadaşları tarafından tanımlanan hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp tekniği "altın standart" metod olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek, glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İD olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem β -hücre sensitivitesini göstermemektedir. Ayrıca karmaşık, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuarlara sınırlamaktadır (86, 87, 103).

2.1.2.6.2.2. İnsülin Tolerans Testi

Kısa etkili insülin İV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır (86, 103).

2.1.2.6.2.3. Sadece Glukoz Yükleme Gerektiren Testler

a. Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır, bu nedenle kullanışlı değildir.

b. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50,55 ve 60. dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

2.1.2.6.2.4. Oral Glukoz Tolerans Testi

75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90. dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0. ve 120. dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi çıkartılabilir (105- 107).

2.1.2.6.2.5. Açlıkta Uygulanan Testler

a. Açlık insülin

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline dirençli olarak kabul edilir. Bunun yanısıra 13 µU'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (108).

b. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (µU/mL) oranı, gittikçe popülaritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok

çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmektedir. Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (74).

2.1.2.6.2.6. Homeostatic Model Assesment

HOMA indeksi = (açlık insülin X açlık glukoz) / sabit sayı olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit sayı 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa sabit sayı 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmektedir. Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda belirtilir (103, 109).

2.1.2.6.2.7. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

QUICKI= $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (110).

2.1.3. Tedavi

2.1.3.1. Hirsutizm ve Akne Tedavisi

Tedavide amaç androjen düzeylerini azaltmaktır.

Oral kontraseptifler

PKOS'da hirsutizm ve akne tedavisinde en etkili seçenektir. Östrojen komponenti LH salınımını ve ovaryan androjen üretimini baskılar. Ayrıca karaciğerde SHBG yapımını artırarak testosteronun serbest formunu azaltır. Progesteron komponenti olarak non-androjenik olanlar seçilmelidir. Norgestimate ve desogestrel non androjenik progestinlerdir (111). Drospirenon, spironolakton

anoloğudur ve antimineralokortikoid ve anti androjenik etkisi vardır ve etinil östradiol ile kombinasyonu PKOS için oldukça uygun bir tedavi seçeneğidir (112-113).

Antiandrojenler

Siproteron asetat, testosteron ve onun daha potent bir ürünü olan 5 α -dihidrotestosteronun androjen reseptörüne bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder.

Bir antimineralokortikoid olan spironolakton, yüksek dozda (100-200 mg/gün) kullanıldığında antiandrojenik etki göstermektedir (114).

Flutamid, non steroid antiandrojendir ve hirsutizm tedavisinde oldukça etkilidir (115- 117).

2.1.3.2. Oligomenore ve Amenore Tedavisi

Kronik anovulasyon endometrial hiperplazi ve karsinom ile ilişkilidir. Bu nedenle 1 yıl veya üzerinde adet görmeyen kadınlara endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir. Endometrial proliferasyonun önlenmesinde siklik progesterin veya kombine oral kontraseptif kullanımı kullanılabilir.

2.1.3.3. İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransı Tedavisi

Kilo verme özellikle obez PKOS hastaları için önemlidir. Yağlar yerine karbonhidratların kısıtlanması bu hastalar için daha faydalıdır (118, 119). Bir biguanid olan metformin ve tiazolidinedion olan pioglitazon ve rosiglitazon insülin direncini azaltmakta kullanılabilir. Metformin ovaryan steroidogenezi direkt olarak etkiliyor gibi görünse de (120, 121). Bu etki PKOS'da androjen üretiminin azalmasının primer nedeni gibi görünmemektedir. Metformin, hepatik glukoz çıkışı ve teka hücrelerinden androjen üretimini azaltmaktadır. Metformin ayrıca açlık insülin düzeylerini, kan basıncını ve LDL düzeylerini iyileştirmektedir. Metforminin yararlı etkileri özellikle tedavinin başında görülen kilo kaybından bağımsızdır (122). PKOS olup da metformin kullanan hastalarda gebeliklerinde spontan abort ve GDM gelişme riski de daha düşük bulunmuştur (123- 126). Ancak metforminin gebelikte kullanımına ilişkin uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Tiazolidinedionlar insülinin karaciğer, iskelet kası ve yağ dokudaki etkilerini artıran ajanlardır. Tıpkı metformin gibi ovaryan steroid sentezi üzerine direk etkilidirler (127).

2.2. DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya her ikisindeki bozukluğa bağlı olarak hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalık olup karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile karakterizedir. Uluslar arası Diabet Federasyonu 2012 yılında diyabetes mellitus prevalansını %8,3 olarak bildirmişlerdir ve yine aynı rapora göre dünya üzerinde 371 milyon insan diyabet ile yaşamaktadır. Gebe popülasyonunun ise toplumun demografik özelliklerine göre değişmekle birlikte %14'e kadarı GDM ile komplike olmaktadır (4). Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınların %20-50'sinde gebelikten sonraki 10 yıl içinde Tip 2 DM geliştiği bilinmektedir (128, 129). Uzun dönemde kronik hiperglisemi; retinopati, nefropati, nöropati, vaskülopati ve kardiyak hasara sebep olabilir (130). Diyabet tanısı almış olan kadınların gebelikleri açısından kötü prognoza sahip oldukları eskiden beri bilinmektedir. Ancak birçok yeni çalışma kan şekeri kontrolü iyi olduğu takdirde bu olgularda perinatal sonuçların normal olabileceğini göstermiştir. Fakat birçok diyabetik kadın kan şekerini kontrol etmekte zorlanmaktadır. Pregestasyonel diyabet hastalarında konjenital anomali, abortus, hipertansiyon, geç fetal ölüm, fetal makrozomi ve ilerlemeyen doğum eylemi riskleri yüksektir (131). Ayrıca gebelikte oluşan fizyolojik değişiklikler kan şekeri kontrolü iyi yapılmadığı takdirde diyabete bağlı retinopati ve nefropati gibi komplikasyonların ilerlemesi hızlanabilir. Gebelikte ortaya çıkan diyabetin %90'ı GDM'ye bağlıdır. Gebelikteki diyabetin geri kalan %10'luk kısmını ise pregestasyonel diyabet olguları oluşturmaktadır. Pregestasyonel diyabeti olan gebelerin ise %0.2-0.5'i önceden tip 1 DM tanısı almış olan ve %9-9.5 kadarı da önceden tip 2 DM tanısı almış olan gebelerden oluşmaktadır. Tablo 2'de diyabetin etkenlere göre sınıflaması gösterilmektedir.

Tablo 2: Diyabetes Mellitusun Etkenlere göre Sınıflaması (132)

I. Tip 1 DM (β -Hücre harabiyeti ve sıklıkla mutlak insülin yetmezliğine neden olur).

A. İmmun aracılı

B. Nedeni belli olmayan

2. Tip 2 DM (İnsülin yetmezliğinden insülin salgı kusuruna kadar değişen bir yelpazede olan insülin direnci)

2I. Diğer özel tipler

A. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler

1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)

2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)

3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)

4. Mitokondriyal DNA

B. İnsulinin etki mekanizmasındaki genetik nedenler

1. Type A insülin rezistansı

2. Leprechaunizm

3. Rabson-Mendenhall sendromu

4. Lipoatrophic diabetes

C. Pankreasın salgısal (Ekzokrin) hastalıkları

1. Pankreatit

2. Travma / pankreatektomi

3. Neoplazi

4. Kistik fibrozis

5. Hemokromatozis

6. Fibrokalkuloz pankreatopati

D. Endokrinopatiler

1. Akromegali
2. Cushing sendromu
3. Glucagonoma
4. Feokromasitoma
5. Hipertiroidi
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma

E. İlac ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM

1. Vacor
2. Pentamidin
3. Nikotinik asit
4. Glukokortikoidler
5. Tiroid hormonu
6. Diazoksid
7. β – adrenerjik agonistler
8. Thiazidler
9. Dilantin
10. α – Interferon

F. Enfeksiyonlar

1. Konjenital Rubella
2. Sitomegalo virus

G. İmmun aracılı diyabetsin nadir şekilleri

1. “Stiff-man” sendromu
2. Anti-insulin reseptor antikorları

H. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

1. Down sendromu

2. Klinefelter sendromu
3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM çocukluk yaşlarında ortaya çıkabileceği gibi 30-40 yaşları arasında da başlayabilir. Bu hastalar genellikle obez değildir. Tip 1 DM pankreasın Langerhans adacıklarında otoimmün hasar sonucu insülin salınımının azalması veya olmaması ile karakterizedir. Tip 1 DM’de adacık hücrelerine karşı yapılan otoantikörler mevcuttur ve “Human Leukocyte Antigen” (HLA) B8, B15, B18, Cw3, DR3 ve DR5 gibi HLA tiplerinin tip 1 DM’li hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Ancak monozigotik ikizlerin tip 1 DM’yi birlikte taşıma oranının %33 olması, patogeneizde çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir. Tip 1 DM’li olan hastalarda ketoasidoz gibi hayatı tehdit eden bir komplikasyonu önlemek için uygun diyet, egzersiz ve insülin tedavisi uygulanmalıdır. Tip 1 DM’li gebeler, erken gebelik haftalarında spontan düşük ve konjenital anomali riskini azaltmak için yoğun insülin tedavisi aldıklarından, hipoglisemiye daha kolay girerler. Diamond ve ark.’ları tip I DM’si olan gebelerde hipoglisemiye karşı epinefrin ve glukagon yanıtlarının da bozulmuş olduğunu bildirmişlerdir (133).

2.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM veya insülin bağımlı olmayan DM toplumda en sık görülen diyabet tipidir ve tüm diyabetik olguların yaklaşık %80-90’ı bu gruba girer.

Tip 2 DM'nin başlangıç yaşı, tip I DM'ye göre daha ileri olup, olguların % 85'i aynı zamanda obezdir. Obezite olsun veya olmasın, tip 2 DM'nin patogeneğinde adacık antikorları ve dolayısıyla otoimmün yanıt söz konusu değildir. HLA grupları ile tip 2 DM arasında da ilişki bulunamamıştır. Tip 2 DM'de insülin sekrete edilmeye devam ederken asıl sorun hedef hücrelerde reseptör düzeyinde insüline karşı direnç mevcut olmasıdır. Tedavide hastalara öncelikle kilo vermesi ve diyet yapması önerilir; eğer bu şekilde kan şekeri kontrol altına alınamazsa oral antidiyabetik ilaçlar başlanabilir ve tüm bu tedavilerin yetersiz kalması halinde insülin tedavisine geçilir.

2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

İlk kez gebelikte ortaya çıkan ya da tanısı konulan değişik derecelerdeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (134, 135). Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınların %20-50'sinde gebelikten sonraki 10 yıl içinde Tip 2 DM geliştiği bilinmektedir (128, 129). Tanı konulmamış ya da yeterince tedavi edilememiş GDM'li anne bebeklerinin ileride tip 2 DM gelişme riskleri yüksektir (136- 138). GDM'de maternal ve perinatal mortalite, zor doğum, infeksiyon, spontan abort, konjenital anomali ve makrozomi gibi olumsuz gebelik sonuçları artar (139- 142). Dahası GDM olan hastaların ileriki dönemlerde kardiyovasküler hastalık açısından da riskleri yüksektir (143, 144).

Tablo 3'de 1974 yılında Priscilla White tarafından yapılan gestasyonel diyabetes mellitus White sınıflaması ve tablo 4'de 1986 yılında ACOG tarafından gözden geçirilmiş hali gösterilmektedir.

Tablo 3 : Diyabetik Gebelerde White Sınıflaması

Sınıf	Fetal sağkalım (%)
A- Anormal glikoz tolerans testi. Asemptomatik.	100
B- Erişkinlerde başlayan (> 20 yaş) ve kısa süreli (<10 yıl), vasküler lezyonlar yok.	67
C- Erken başlayan (10 -19 yaş) veya uzun süreli (10-19 yıl), vasküler lezyonlar yok.	48
D- 10 yaş altında başlayan veya çok uzun süreli (>20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (background retinopati ya da bacak damarlarında kalsifikasyon yada hipertansiyon)	32
E- Pelvik arterlerde kalsifikasyon	13
F- Nefropati (proteinüri > 500 mg / gün)	3
R- Proliferatif retinopati veya vitreus hemorajisi	
RF- Renal hastalık ve retinopati	
H- Aterosklerotik kalp hastalığı	
T-Renal transplantasyondan sonraki gebelik	

Tablo 4: ACOG. Gebelikte diyabet sınıflaması

Diyabetik gebe				
Class	Başlangıç yaşı	Süre	Vaskülopati	Tedavi
A	-	-	-	Diyet
B	<20	<10	-	İnsülin
C	10-19	10-19	-	İnsülin
D	<10 veya >20	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	-	-	Nefropati	İnsülin
R	-	-	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	-	-	Kalp hastalığı	İnsülin
Gebelik diyabeti				
Class	Açlık kan şekeri	Süre	Postprandial kan şekeri	
A-1	<105 mg/dl	ve	<120 mg/dl	
A-2	>105 mg/dl	ve / veya	>120 mg/dl	

2.2.3.1. Gebelikte Karbonhidrat, Yağ Ve Aminoasit Metabolizmasında Değişiklikler

Maternal metabolizmanın hızlanması ve fetoplental ihtiyaçların artmasından dolayı gebelikte günlük kalori ihtiyacı artmaktadır. Gebeliğin ilk

aylarında östrojen ve progesteron hormonlarının artışına bağlı olarak pankreasın β -hücrelerinde hiperplazi oluşmakta ve bu şekilde glukozu karşı insülin cevabı artmaktadır. Glukozun periferik dokular tarafından kullanımının artması sonucu ilk trimesterde hipoglisemiye eğilim olmaktadır. Gebeliğin erken döneminde hiperinsülinizm lipolizi baskılayarak lipogenezi uyarır (145). Bu nedenle gebeliğin ilk yarısı maternal protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik seyreder. Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik faz gerçekleşir. Bu dönemde insan plasental laktojeninde (HPL) artış görülür. Placenta kitlesiyle doğru orantılı olarak artan HPL, insülin salgılanmasına rağmen hücrelerin insüline duyarlılığını azaltarak kan şekerinin artmasına neden olur ve bu şekilde diyabetojenik etki gösterir.

Gebelikte insülin reseptörlerinde sayısal bir azalma olmadığı, insülin direncinin muhtemelen reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (145). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile karşılanmaktadır. Üçüncü trimesterde 24 saatlik ortalama kan insülin düzeyi gebelik öncesi değerinin iki katına ulaşarak gerek açlık gerekse tokluk kan şekerinin normal sınırlarda tutulmasına çalışılır. Fakat sınırlı insülin rezervi olan veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmaktadır. Gebeliğin artan insülin direncini tolere edemeyen kadında ise GDM oluşmaktadır. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki kortizol, prolaktin ve leptin gibi hormonlar da insülin direncine katkıda bulunmaktadır (146, 147). İnsülin tarafından uyarılan kas ve yağ dokusuna glukoz alınması işlemi, reseptör sonrası düzeyde insüline zıt etkili olan bu hormonlarca inhibe edilmektedir. Yakın zamanda GDM'nin azalmış adiponektin ve artmış TNF- α seviyeleriyle ilişkili olabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (148).

İnsülin direnci gebelikte insülin tolerans testi ve oral glukoz yükleme testi ile tespit edilebilir. Gebelikte insülin yıkımı ve yarı ömründe değişiklik olmaz ancak bazal insülin yapımında artış söz konusudur. Gebelikte standart intravenöz kristalize insülin enjeksiyonunu takiben insülin düzeylerinde beklenen düşme olmaz. Glukoz infüzyonunu takiben ise gebelik öncesi döneme göre, belirgin hiperinsülinemi görülür. Bütün bu değişikliklerin

sonucunda postprandial hiperglisemi ortaya çıkar. İnsülin direncine ek olarak gebelikte maternal dolaşım hacmi ve fetoplasental ünitenin glukoz alımında artış sonucu maternal dolaşımdaki glukoz konsantrasyonu azalır. Ciaraldi ve ark.'ları gebe olan ve olmayan kadınlardan aldıkları adipositler ile yaptıkları bir çalışmada, gebe kadınlarda yüksek afiniteli insülin reseptörlerinde ve insülin aracılı glukoz transportunda azalma saptamışlardır. Bu çalışmanın ışığında, gebelerin periferik insülin direncinin altında yatan nedenlerin hem insülin reseptör sayısının azalması hem de reseptör sonrası düzeydeki bir bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir (149). Seshiah ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada glukoz intoleransının gebeliğin erken haftalarından itibaren başladığını, erken haftada tarama yapıp sonucu normal olan olgularda ilerleyen haftalarda tekrar OGTT yapılmasının glisemik kontrolü sağlama açısından daha faydalı olacağını bildirmişlerdir (150).

Gestasyonel diyabetli kadınlarda GLUT 4 gibi taşıyıcı proteinlerin azaldığı da bildirilmiştir (151, 152). Osmond ve ark.'ları normal ve gestasyonel diyabeti olan gebelerin doğumundan hemen sonra elde ettikleri plasentaları kullanarak yaptıkları in-vitro çalışmada, GDM'si olan gebelerin plasentalarında glukoz alımı, plasental glukoz kullanımı, fetal dolaşıma glukoz geçişi ve iki kompartman arası laktat transportunda azalma olduğunu bildirmişlerdir (153). Bu bulgular plasentanın glukoz transportunu kontrol ederek fetusu hipoglisemik ve hiperglisemik ataklardan koruduğunu ve neden her zaman neonatal makrozomi ile maternal glukoz düzeylerinin ilişkili olmadığını açıklamaktadır.

Plasental hormonlar açlık durumunda lipolizi uyarırken, tokluk durumunda hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. Gebelikte glukoz yüklemesi ile serbest yağ asitlerinde hafif bir düşme olurken, trigliserid düzeylerinde meydana gelen artış gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir. Glukoz ihtiyacının %75'i glikojen yıkımı ile, %25'i ise glukoneogenez ile karşılanmaktadır. Glukoz ve alaninin öncelikle fetal metabolizmada kullanılmak üzere yeterli düzeylerde bulunabilmesi amacıyla, gebe kendi metabolizması için ön planda serbest yağ asitlerini ve keton cisimlerini kullanmaktadır. Bu nedenle, gebelikte açlık hipoglisemileri daha sıktır ve açlık durumunda serbest yağ asitlerinde artış ve hiperketonemiye eğilim vardır. Gebeliğin 24. haftasından itibaren kan

trigliserid, kolesterol ve serbest yağ asidi düzeyleri artar. İlk trimesterde yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinde artış izlenirken gebeliğin ilerleyen haftalarında düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artar (154).

Obezite hem tip 2 DM hem de GDM'nin fizyopatolojisinde önemli rol oynamaktadır. Gebelikte ortaya çıkan HPL, östrojen ve progesteron gibi peptid ve steroid hormonlar insülin direncine yol açmakla birlikte, maternal yağ doku kütlesindeki artış da bu direncin oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

2.2.3.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tarama ve Tanı

GDM taraması günümüzde hala tartışılmaktadır, çünkü yapılan bazı çalışmalar GDM'si olan kadınlarda tedavinin perinatal sonuçları olumlu etkilediğini gösterirken (155), diğer bazı çalışmalar aksini desteklemektedir (156).

2.2.3.2.1. Tarama Testleri

Günümüzde GDM tanısında çeşitli tarama testleri kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı risk faktörlerine göre taramadır. Her gebede rutin antenatal muayene sırasında GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek riskli gebelere (aşırı obez, önceki gebeliğinde GDM öyküsü, ileri anne yaşı, makrozomik bebek doğum öyküsü, anomalili bebek öyküsü veya açıklanamayan fetal ölüm, glukozüri, ailede diyabet öyküsü, tekrarlayan düşük, preeklampsi hikayesi, tekrarlayan üriner sistem ve vaginal enfeksiyonların mevcudiyeti, polihidramnion varlığı) gebeliğin ilerleyen döneminde doğrudan tanı testi yapılmalıdır.

“The American Collage of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG) düşük riskli gruptaki kadınların (yaş <25 yıl, vücut-kütle indeksi (VKİ) <25 kg/m², DM için düşük riski olan etnik gruplar, birinci dereceden akrabalarında diyabet öyküsü olmaması, anormal glukoz testi hikayesi olmaması, iyi obstetrik öyküye sahip gebeler) taramadan çıkarılabileceğini bildirmektedir (150).

Risk faktörlerine göre tarama yöntemi güvenilir bir yöntem değildir, çünkü bu yöntemin pozitif belirleyici değeri 1.75'dir. Yani bu testin pozitif olduğu grup negatif olduğu gruba göre 1.75 kat daha fazla GDM riski taşımaktadır. Oysa iyi bir tarama testinde bu sayı en az 6 olmalıdır (157). Risk

faktörlerine göre tarama aynı zamanda çok etkili bir yöntem de değildir, çünkü sadece risk faktörü olan gruba tanı testi yapılması GDM'si olan kadınların bir kısmında tanı konulamamasına neden olabilir.

Açlık plazma glukoz ölçümü ve rastgele bir zamanda yapılan plazma glukoz ölçümü GDM tanısında kullanılabilen diğer tarama testleridir. Eğer açlık kan şekeri 126mg/dL'nin (7.0mmol/L) üzerinde veya herhangi bir zamanda ölçülen kan şekeri 200mg/dL'nin (11.1 mmol/L) üzerindeyse ve takip eden ölçümlerle de bu değerler doğrulanacak olursa, herhangi bir teste gerek olmaksızın DM tanısı konabilir. Bu testler uygulaması kolay yöntemler olduğundan popülerdir, fakat bu testlerin sensitivitesi, spesifitesisi ve test tekrar edildiğinde aynı sonucu verme olasılığı düşüktür (158). Bazı çalışmalar açlık kan şekeri ölçümünün güvenilir olduğunu savunsa da (159), sonrasında DM gelişen hastaların açlık kan şekerinin normal olmasına karşın tokluk kan şekerlerinin yüksek olabileceği bildirilmiştir (160). Ayrıca tip 1 DM'deki makrozomi ile açlık kan şekeri arasında ilişki de bulunamamıştır (161).

Günümüzde GDM taramasında genel kabul gören yaklaşım ACOG'un önerisiyle hastalara önce 50g glukoz yükleme testi yapılıp, serum veya plazma glukoz konsantrasyonlarının eşik değerlerini aşması durumunda tanı için 100g OGTT yapılmasıdır (158). 50 gram glukoz testi,öncesinde hazırlık diyeti gerekmeden günün herhangi bir saatinde, açlık süresi ve durumuna bağlı olmadan uygulanabilir ve bu testte 1. saat plazma glukoz eşik değeri 140mg/dL (7.8mmol/L) ve üzerinde olan olgulara 100g OGTT yapılır. Bu yolla gebe popülasyonun yaklaşık %14-18'i GDM için riskli olarak kabul edilir ve GDM'li olguların %80'i saptanır. Eşik değerinin 130mg/dL alınması durumunda ise testin sensitivitesi %90'a çıkmasına karşın tanısal OGTT uygulama oranı %14'den %23'e çıkmaktadır (135). Cheng ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 50g glukoz tarama testi sonucu plazma glukoz konsantrasyonu 130-139 mg/dL arasında çıkan gebelerde de perinatal morbidite, preeklampsi, operatif vajinal doğum, sezaryan ile doğum ve doğum travması riskinde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle 50g glukoz testinde 1.saat plazma glukoz konsantrasyonu 130mg/dL ve üzerinde çıkan gebelere de 100g OGTT yapılmasını önermişlerdir (162).

GDM taramasında yaygın olarak kullanılmayan diğer tarama testleri glikozile hemoglobin ölçümü, kapiller kan glukozu ölçümü, kahvaltı testleri, öğlen yemeği testleri, glukozüri bakılması, kanda fruktozamin bakılması ve fetal abdominal çevre ölçümüdür. Glikolize hemoglobin ölçümü gebelikte düşük sensitiviteye sahip olduğundan kullanılması önerilmemektedir (163). Kapiller kan glukozu ölçümleri ise kullanılan glukometreye göre değişir ve genellikle çok güvenilir değildir (164). Kahvaltı ve öğlen yemeği testleri standart bir test yemeği kullanıldığı için yapay glukoz solüsyonlarının kullanıldığı testlere üstündür ancak, bu testler geniş olarak araştırılmadığı için dünyada yaygın olarak kullanılmamaktadır (165). Gebelikte glukozüri bakılması GDM taramasında güvenilir olmayan bir yöntemdir, çünkü glukozürisi olan hastaların %73'ünde GDM bulunmadığı bildirilmiştir (165). Ayrıca kan fruktozamin ölçümünün de çok düşük sensitiviteye sahip olduğundan GDM taramasında değeri düşüktür (166). Fetal karın çevresi tarama testi olarak kullanıldığında ise GDM'li hastaların %45'inin tanısı konamayacaktır (167). Ayrıca makrozomi geliştikten sonra tanı koymanın ne derece yararı olacağı da sorgulanmalıdır.

2.2.3.2.2. Tanı Testleri

Eskiden beri GDM tanısında altın standart testin 100g OGTT olduğu düşünülmektedir. Bu test önceden tip 2 DM'li hastaların tanısında kullanılırdı. Bu test gebelere ilk uygulandığında, amaç hayatının ileri döneminde tip 2 DM gelişebilecek hastaları tespit etmek ve erken tedaviye başlamakti. Test tek başına gebelikteki komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılmıyordu (168). Buna ek olarak testin yapılabilmesi için bazı özel şartların gerekli olması testin dezavantajıdır. 100 gram OGTT, en az 3 gün süre ile 150g'dan fazla karbonhidrat içeren diyet sonrası, 8-14 saatlik açlığı takiben sabah uygulanmalıdır. Test sırasında gebe oturmalı ve sigara içmemelidir. Günümüzde kabul gören "National Diabetes Data Group" (NDDG) kriterlerine göre, iki veya daha fazla değer yüksek olması durumunda GDM tanısı konmaktadır. Bir değer yüksek olması halinde testin 1 ay sonra tekrar edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda OGTT'si bu şekilde tekrar edilen gebelerin %33'ünde glukoz toleransının bozuk olduğu görülmüştür (169). GDM tanısı için Carpenter Coustan (CC) ve

NDDG tarafından ortaya konan tanısal kriterler Tablo 5’de gösterilmiştir. Ayrıca GDM tanısı 75 g glukoz ile yapılan OGTT ile de konabilir. Bu testin 2010 yılında Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) tarafından belirlenen eşik değerleri de Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5: GDM tanısı için 100 g oral glukoz tolerans testinde Carpenter Coustan (CC) ve “National Diabetes Data Group” (NDDG)’ye göre eşik değerler

Plazma glukoz	CC		NDDG	
	Mg/dL	Mmol/L	Mg/dL	Mmol/L
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,1

Tablo 6: GDM tanısı için 75g oral glukoz tolerans testinde eşik değerler (HAPO)

Plazma glukoz	Mg/dL	Mmol/L
Açlık	92	5,1
1. Saat	180	10,0
2. Saat	153	8,5

OGTT’nin değerlendirilmesinde temel alınacak olan plazma glukoz değerlerinin ne olması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. NDDG kriterleri yerine CC kriterlerinin kullanılması halinde GDM tanı sıklığı %50 oranında artmaktadır. Bununla birlikte makrozomik infant prevalansında azalma olmamaktadır (170, 171). Son yıllarda “World Health Organization” (WHO)

tarafından 75g ile yapılan 2 saatlik OGTT'nin tanısal amaçla kullanımı gündeme gelmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) de bu testin kullanımını desteklemektedir, fakat bu testin gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler yetersizdir. 75 gram OGTT'de gebe olan ve olmayan kadınlarda aynı tanı kriterleri kullanıldığından eleştirilmektedir. 75 gram glukoz içimini takiben 2 saat sonra plazma glukoz konsantrasyonunun 200mg/dL ve üzerinde olması durumunda GDM tanısı konulur. Yapılan çalışmalar 75g OGTT'nin pozitif çıkması ile gebeliğin olumsuz sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermiştir (172). Sacks ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada 75g OGTT testi sonucu pozitif çıkan gebelerde makrozomik infant doğurma riskinin arttığını bulmuşlardır (173).

OGTT'ye alternatif olabilecek bazı testler araştırılmaktadır. Bunlardan en basitleri 8 saatlik açlığı takiben veya açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde yapılan kan şekeri ölçümüdür. Yapılan çalışmalar açlık plazma glukoz ölçümünün tekrarlanabilirliğinin ve benzer sonuçları verme oranının OGTT'ye göre daha iyi olduğunu; fakat GDM tanısında daha düşük sensitiviteye sahip olduğunu göstermiştir (174). Açlık plazma glukozu için 85mg/dL eşik değer olarak alındığında bu test %94 sensitivite ve %68 spesifisite ile GDM'li gebeleri yakalayabilmekte ve bu gebelerin %35'inde OGTT ile kesin tanıya gidilmesi gerekmektedir (175). Ostlund ve Hanson İsveç'li 1302 gebenin 4-6 haftada bir rastgele bir zamanda plazma glukoz düzeylerini ölçmüş oldukları çalışmada tek kan glukoz değerinin 144 mg/dL ve üzerinde olması durumunda GDM tanısının (1980 WHO kriterlerine göre) %47 sensitivite ve %97 spesifisite ile konulabileceğini bildirmişlerdir (176).

2.2.3.3. Gestasyonel Diyabet ve İlişkili Komplikasyonlar

GDM taramasının amacı gebelerde erken dönemde tanı koyarak tedavi etmek ve böylece hiperglisemiye bağlı oluşabilecek sorunların önüne geçmektir. GDM' ye bağlı oluşabilecek komplikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

2.2.3.3.1. Fetal Makrozomi

Makrozomi GDM ile ilişkili en yaygın problemlerden biridir (177). Her çalışmada makrozomi için aynı kriterler kullanılmamaktadır. Bazı yazarlar doğum ağırlığının 90. persentilin üzerinde veya 4000 g üzerinde olmasını

makrozomi kriteri olarak alırken, bazıları sınır olarak 4500 g'ı kabul etmektedir (178). GDM'li gebelerde makrozomi insidansı %16-29 arasında değişirken bu oran GDM'si olmayanlarda %10'dur. Diğer yandan makrozomiden sorumlu tek faktör GDM değildir. Spellacy ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 4500 g üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece %5'inde GDM olduğunu bulurken, başka çalışmalarda da 4000 g üzerinde doğum ağırlığı olan bebeklerin annelerinin sadece %10'da GDM olduğu ortaya çıkmıştır (179). Casey ve ark.'ları makrozomilerin en fazla %12'sinin GDM ile açıklanabileceğini ve makrozominin geri kalan sebeplerinin annenin yaşı, paritesi ve ağırlığına bağlı olduğunu bildirmişlerdir (180). Ayrıca Jaroslaw ve ark.'ları GDM tanısı almış olan ve olmayan gebelerde yaptıkları bir çalışmada neonatal doğum ağırlıklarını ve makrozomi oranlarını benzer bulmuşlardır (181).

2.2.3.3.2. Sezaryenle Doğum

Makrozominin artışı ile birlikte sezaryenle doğum oranı ve doğum travması (brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı) oranı artar. Gorgal ve ark.'ları normal ve GDM'li kadınlardaki elektif olmayan sezaryen oranını sırasıyla %13,5 ve %19,5 olarak bildirmişlerdir (182).

2.2.3.3.3. Omuz Distosisi Ve Doğum Travması

Omuz distosisi ve doğum travması makrozomiye bağlı olarak artar. Suhonen ve ark. Kontrol grubunda %0,3 olan brakial pleksus yaralanması insidansını insülin ile tedavi edilen GDM hastalarında %2,7 ve diet ile regüle olan GDM'li hastalarda %2,4 olarak bildirmişlerdir (183).

2.2.3.3.4. Neonatal Metabolik Problemler

GDM artmış neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi ile ilişkilidir (184). Hipoglisemi GDM'li anne bebeklerinin %24'ünde görülür ve neonatal hipoglisemi annede GDM olmasından ziyade fetal makrozomi ile ilişkilidir (185).

2.2.3.3.5. Perinatal Mortalite

GDM'nin en önemli komplikasyonudur. Bu konu ile ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur. Aberg ve ark.'nın çalışmalarında GDM'de perinatal

mortalitenin artmadığı belirtilmiştir(186). Cundy ve ark.'nın çalışmalarında 12 yıllık bir periyotta tip 1 ve 2 DM ve GDM hastaları incelenmiş genel popülasyonda % 1,25 olarak bildirilen perinatal mortalite oranını tip 1 DM grubunda % 1,25, tip 2 DM grubunda % 4,61 ve GDM grubunda ise % 0,89 olarak bildirmişlerdir (187).

2.2.3.3.6. Hipertansiyon ve Preeklampsi

Hipertansif bozukluklar ve GDM arasındaki ilişki tam olarak netleşmemiştir. Bir çalışmada GDM'li kadınlarda hipertansif bozuklukların oranı %20 bulunurken kontrol grubunda bu oran %11 bulunmuştur (184). Montoro ve ark.'nın çalışmasında da GDM'li hastalarda preeklampsi oranı % 19,2 bulunmuştur (188).

2.2.3.3.7. GDM'nin Anne ve Bebek Üzerindeki Geç Etkileri

GDM tanısı alan gebelerin %17- 63 kadarında 5-16 yıl içerisinde tip 2 DM gelişebilir (189- 192). Özellikle obez olanlarda ve gebelikte insülin tedavisine ihtiyaç duyanlarda bu risk daha fazladır. Ancak GDM tedavisinin tip 2 DM gelişme riskini azalttığına dair kanıt yoktur. Ayrıca bir gebeliğinde GDM olan gebenin diğer gebeliklerinde de diyabet gelişme riski artmaktadır (193). GDM'li annelerin çocuklarında da ilerleyen yıllarda tip 2 DM ve obezite gelişme riski artabilir ve bazen bu çocuklarda nöropsikolojik problemler de ortaya çıkabilir (194).

2.2.3.4. Tedavi

Gestasyonel diyabetes mellitusta tedavinin üç temel bileşeni vardır. Bunlar diyet, egzersiz ve bunlarla kan şekeri düzenlenemeyen hastalarda insülin tedavisidir. Tedavide ilk basamak diyetisyen tarafından ayarlanan diyet tedavisidir. Burada hedef günlük kalori alımının %35-40'ının karbonhidratlardan, %20-25'inin proteinlerden, %35-40'ının yağlardan oluşmasını sağlamaktır. Vücut-kütle indeksi 30'dan büyük olan hastalarda diyetdeki karbonhidrat oranı %30-33 olmalıdır. Alınan karbonhidratların tipi olarak kompleks karbonhidratlar tercih edilmelidir, çünkü basit karbonhidratlar glukoz toleransını bozabilmektedirler. Hastanın alacağı günlük kalori miktarı gebe kalmadan önceki ağırlığına göre belirlenir. Vücut-kütle indeksine göre hastalar 20-25, > 25-

34 ve >34 kg/m² olanlar şeklinde ayrıldığında, sırasıyla günlük kalori alımı 30, 25 ve 20 kcal/kg olmalıdır (195). Hastalar günlük kalori ihtiyacının 2/3'ünü ana öğünlerde, 1/3'ünü ara öğünlerde almalıdır. Kalori alımının gereğinden fazla kısıtlanması annede ketonemiye neden olabilir ve bu durum bebekte psikomotor geriliğe ve IQ düşüklüğüne yol açabilir (196). Diyet yanında hastanın egzersiz yapması da önerilmelidir (197). Egzersiz, insülin duyarlı dokulara olan kan akımını artırır, kas dokusundaki GLUT 4 glukoz taşıyıcısını artırır ve dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini azaltır (198). Haftada en az 3 kez 20 dakika süre ile karın bölgesi korunarak yapılan düzenli egzersiz maternal hipergliseminin düzeltilmesinde diyet yardımcıdır. Ancak hangi egzersiz tipinin kullanılması gerektiği açık değildir (135).

Eğer diyet ve egzersiz tedavisi yetersiz olursa insülin tedavisi önerilir. GDM'li bir kadında perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltan başlıca farmakolojik tedavi insülinidir. Hangi kan şekeri düzeyinde insülin başlanacağı konusunda kısmen bir fikir birliği vardır. Amerikan Diyabet Derneği açlık kan şekeri 105 mg/dL ve üzerinde, yemekten 1 saat sonraki kan şekeri 155 mg/dL ve üzerinde ve yemekten 2 saat sonraki kan şekeri 130 mg/dL ve üzerinde olması durumunda insülin tedavisine geçmeyi önermektedir (199). Bazı çalışmalarda ultrason ile ölçülen fetal karın çevresinin 75. persentili geçmesi durumunda insülin tedavisine geçilmesi önerilmektedir (200). İnsülin tedavisiyle kan glukoz değerleri çok dar sınırlarda seyreder. İnsülin tedavisi başlanan gebelerde insan insülini tercih edilir. Bunun amacı, anti-insülin antikorların transplental yolla bebeğe geçişini azaltmak ve bebekte insüline karşı gelecekte ortaya çıkabilecek alerjik reaksiyonları önlemektir. İnsülin başlangıç dozu gebenin o andaki kilosu ve gebelik haftasına göre ayarlanır. İkili protokolde hesaplanan total insülin dozunun 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam yapılır. Sabahki insülin dozunun 2/3'ü NPH, 1/3'ü kristalize insülin iken, akşamki insülinin yarısı NPH, yarısı kristalize insülinidir. Eğer bunlarla da kan şekeri kontrolü sağlanamıyorsa aşikar diyabeti olan gebelerde kullanılan ve günde 4 kez insülin enjeksiyonunu kapsayan protokole geçilir. Oral antidiyabetik ilaçlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçların çoğu plasentayı geçtiğinden gebelikte kullanımı güvenli bulunmamıştır ancak bu ajanlardan biri olan gliburid plasentayı geçmediğinden gebelerde denenebilir. İnsülin ve

gliburidin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grup hastada perinatal sonuçlar benzer bulunmuştur (198, 201, 202).

Gestasyonel diyabetin kesin tedavisi doğumdur. Bazı yazarlar insülin kullanan GDM'li gebelerin 38-39 hafta civarında indüklenerek doğurtulmasını önermişlerdir. Bu şekilde omuz distosisi oranının %10'dan %1.4'e düşeceği bildirilmektedir (203). Bazı çalışmalarda bebeğin tahmini doğum ağırlığı 4000 g veya 4500 g üzerinde ise elektif sezaryen önerilirken (204), bazılarında tahmini doğum ağırlığı 5000 g üzeri olan bebeklere sezaryen önerilmektedir (154). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada tahmini fetal ağırlığa bakılarak elektif sezaryen önermenin maliyet açısından uygun olmadığı bildirilmiştir (205).

2.2.3.5. Prenatal İzlem ve Komplikasyonlar

Maternal diyabet fetal hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye sebep olur, bu da fetal hipoksi riskinde artışa yol açar. Bu nedenle GDM'li gebelerin takibi önemlidir. İntrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve preeklampsi gelişen gebeliklerde takibe 26. haftadan itibaren başlanması gerekirken, fetal makrozomi, polihidramnion ve hipertansiyon mevcut veya kan şekeri regülasyonu için insülin tedavisi başlanmış ise 32. gebelik haftasından itibaren, bunlar yoksa 38. gebelik haftasından itibaren haftalık non-stres test (NST) ile değerlendirme yapılarak fetüsler izlenmelidir. Fetal monitörizasyon için biyofizik profil (BFP), umbilikal arterde doppler ile kan akımı çalışmaları gibi daha ileri yöntemlere ancak makrozomi, fetal gelişme geriliği, preeklampsi gibi komplikasyonların varlığında başvurulmalıdır (135). Otuz sekizinci gebelik haftasını tamamlamış, kan şekeri regülasyonu iyi olan hastalarda akciğer maturasyonunun tayini için amniosentez yapılmasına gerek yoktur. Akciğer matürasyon testlerine 38 haftadan küçük gebeliği olan veya kan şekeri regülasyonu bozuk olan hastalarda başvurulmalıdır (135).

GDM'de meydana gelen komplikasyonların çoğu makrozomi ile ilgili komplikasyonlardır. Artmış doğum ağırlığı hem gebe için hem de fetüs için doğum travmasını beraberinde getirir. Makrozomi operatif doğum oranını artırır. Bu gebelerde profilaktik insülin tedavisi makrozomiyi azaltabilir. Casey ve ark.'ları 1991-1995 yılları arasında izledikleri 874 GDM'li gebeye ait

verileri, 1748 gebeden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdıkları retrospektif çalışmada, GDM'si olanlarda sezaryen oranının (%30'a karşı %17), omuz distosisi oranının (%3'e karşı %1) ve LGA fetüs oranının (%35'e karşı %14) normal gebelerden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (180). Gestasyonel diyabetli olgularda makrozomi ve doğum eyleminin ilerlememesi nedeni ile yapılan sezaryenler ile gebenin VKİ arasında pozitif ilişki varken, parite ile negatif bir ilişki olduğu izlenmiştir (206).

2.2.3.6. Doğumun Zamanlaması ve Doğum Şekli

Doğum fetal akciğer maturasyonu sağlanana kadar geciktirilmelidir. Kan şekeri regülasyonu için insülin uygulaması yapılıyorsa ve 38. gebelik haftası tamamlandığında özellikle de "Large for Gestational Age" (LGA) fetüsten şüpheleniliyorsa doğum kararı verilmelidir (135). Kan şekeri değerleri, diyet ile kontrol altına alınmış ise 42. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi sağlanmalıdır (207). GDM'li gebelerde 40. haftadan sonra gebeliğin devamı durumunda perinatal mortalite ve morbiditede artış olup olmadığı açık değildir. Bu nedenle eğer gebeliğin 40. haftadan sonra devamı planlanıyorsa bu durumda fetal izlemin arttırılması gereklidir. Tahmini fetal ağırlık 4500 gramdan fazla ise doğum travması ve omuz distosisi riskini azaltmak için elektif sezaryen önerilebilir. Ancak ultrasonografik olarak yapılan tahmini fetal ağırlık ölçümlerinin belirleyici değerinin zayıf olduğu dikkate alınmalıdır.

2.2.3.7. Travay ve Doğum Sırasında Glukoz Kontrolü

Travay, gebenin insülin ihtiyacının normal zamandakine göre değişiklik gösterebileceği bir dönemdir (208). Doğum sırasında gebenin hiperglisemiye girmesi engellenmelidir, çünkü annedeki hiperglisemi yenidoğanda hipoglisemi riskini artırabilir. Ayrıca hiperglisemi sırasında laktat birikimi ve pH'da düşme, fetal asidoza yol açabilir. Travay ve doğum esnasında maternal hiperglisemi ve ilişkili kötü fetal cevabı önlemek için maternal plazma glukoz seviyeleri 72-144 mg/dL arasında tutulmalıdır (208). Gebeliği süresince kan şekeri regülasyonu için insüline ihtiyaç duymuş olan GDM'li hastaların büyük çoğunluğunda travay sırasında insülin ihtiyacı azalır (135), bu nedenle spontan doğumun veya eylem indüksiyonunun

başlangıcından itibaren kan şekeri düzeylerine göre gerekirse insülin enjeksiyonu veya infüzyon yoluna gidilmelidir. Elektif olarak sezaryen planlanan hastada kan şekeri düzeyi istenen sınırlarda ise sabahki insülin dozu yapılmamalıdır (135).

2.2.3.8. Hastaların Postpartum Takibi

Postpartum dönemde gebelik hormonlarının hızlı düşüşü, insülin duyarlılığını artırır ve bu olay emzirme ile daha da artmaktadır. GDM'li kadınların çoğunda doğumdan sonra glukoz toleransı normale döner ancak doğumdan 6-12 hafta sonra 75g glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi ile annenin kan şekeri durumu tekrar değerlendirilmelidir. Eğer postpartum dönemde kan glukoz düzeyleri normal ise her üç yılda bir test tekrarlanmalıdır. Beş yıllık bir takipte tip 2 DM gelişme riski hastanın tanı aldığı gebelik haftasına, tanı sırasında diyabetin şiddetine, postpartum ilk kan şekeri kontrolündeki glukoz düzeylerine, β -hücre fonksiyonundaki bozulmanın derecesine, obezite ve aile öyküsü gibi faktörlere bağlıdır (135). GDM sonrası tip 2 DM gelişmesi halinde uzun dönemde hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi ciddi problemlerde artış izlenir. Diyabet ve obezite metabolik sendromun komponentleridir ve bunlar gebeliğinde GDM tanısı alan hastalarda uzun dönem komplikasyonlar olarak karşımıza çıkar (209). Kim ve ark.'nın sistematik derlemelerinde GDM'nin tekrarlama oranı popülasyona göre değişmekle birlikte % 30-84 olarak bildirilmiştir (210). Major ve ark.'larının 78 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında, gebeliğinde GDM gelişmiş olup postpartum OGTT değerleri normal olan olguların %69'unda takip eden gebelikte GDM'nin tekrar ettiği gözlenmiştir. Bu hastaların ortak özellikleri vücut-kütle indekslerinin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması, iki gebelik arasında 2 yıldan az zaman geçmiş olması, 24. gebelik haftasından önce GDM tanısı almış olması, tedavi için insüline gereksinim duyması ve iki gebelik arasında hastanın kilo alımının 7 kg üzerinde olmasıdır (211).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2007 ile 2012 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji ve İnfertilite polikliniklerine başvurmuş ve PKOS tanısı almış olan hastalar geriye dönük olarak tarandı. Ardından bu hastaların gebelik elde etmeleri açısından hastane bilgi sisteminde kayıtlı dosyaları tarandı. Gebelik elde eden hastaların da gebelik dosyaları gestasyonel diabetes mellitus gelişip gelişmediği yönünde tarandı. Merkezimizde PKOS tanısı alıp da bir daha herhangi bir nedenle merkezimize başvurmamış olan hastalara ise telefon ile arandı. Ulaşılabilen hastaların gebelik elde edip etmedikleri ve eğer gebelik elde ettilerse gestasyonel diabetes mellitus tanısı alıp almadıkları telefon görüşmeleri ile sorgulandı ve GDM gelişen hastaların bilgileri kaydedildi. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 13/06/2013 tarihli ve 2013/60 protokol kodlu Etik Kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: (a) 18-40 yaş arası reproduktif çağıdaki kadınlar, (b) metabolik değerlendirme öncesi son 3 ayda hormonal, lipid veya insülin metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanımının olmaması, (c) sistemik ve/veya metabolik bir hastalık olmaması. Çalışmadan çıkarılma kriterleri ise: (a) tiroid fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi veya adrenal tümör varlığı, (b) tip 1 veya 2 DM veya hipertansiyon gibi kronik sistemik bir hastalık varlığı.

PKOS tanısı Rotterdam kriterlerinden en az 2 tanesinin var olmasına göre konulmuştur: (a) oligo- ve/veya anovulasyon, (b) hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirteçlerinin varlığı, (c) USG'de polikistik overlerin görülmesi. (32).

35 günden uzun periyotlar ile adet görme oligomenore, üst üste 3 siklus adet görmeme amenore olarak tanımlanıp hastalarda sorgulanmıştır. Hirsutizm, hiperandrojenizmin klinik bulgusu olup modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilmiş ve skor 8 ve üzeri olduğunda hirsutizm kabul edilmiştir.

Ultrasonda periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında en az 12 folikül bulunması polikistik over görünümü olarak kabul edilmiştir.

3.1. Çalışma Protokolü

Hastaların yaş, boy, kilo ölçümlerine dosya bilgilerinden ulaşılmış ve VKİ şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\text{VKİ} = \text{ağırlık (kilogram)} / \text{boy (metre)}^2$$

Menstrüel siklusun 3. gününde, 3 günlük normal karbonhidratlı diyetin ardından en az 8 saatlik açlık sonrası sabah polikliniğimize başvuran hastalardan lipid profili, açlık kan şekeri, açlık insülin, c-peptid ve hormon profili bakılmıştır. Aynı gün açlık kan örneklerinin alınmasının ardından 75 gr OGTT yapılmıştır. İnsülin direnci Homeostasis model assessment (HOMA-IR) ile değerlendirilmiştir. Homeostasis model assessment –IR (HOMA-IR) şu şekilde hesaplanmıştır:

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık glukozu (mg/dL)} \times \text{açlık insülin (pmol/L)} / 405$$

Bozulmuş glukoz toleransı tanısı OGTT'nin 2. saatinde kan şekeri 140 mg/dL ile 199 mg/dL arasında ise konulmuştur.

Hastaların doğumda gebelik haftaları menstrüel siklusu düzenli olan hastalar için son adet tarihlerine göre hesaplanmıştır. Son adet tarihini bilmeyen ya da siklusu düzenli olmayan hastaların doğumda gebelik haftaları ise CRL'ye göre hesaplanmıştır. Doğum kilosu 4500 gr ve üzeri olan yenidoğanlar makrozomik olarak değerlendirilmiş ve gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları %90 persentil ve üzeri olan yenidoğanlar da Large for Gestational Age (LGA) kabul edilmiştir.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Plazma açlık glukoz, postprandial 1. ve 2. saat glukoz, HDL, LDL, VLDL, kolesterol, trigliserit ve CRP düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür (Aeroset, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL).

3.3. Hormonal Ölçümler

Plazma c-peptid, FSH, LH, E₂, prolaktin, TSH, total testosteron, SHBG ve açlık insülin düzeyleri kemilüminesans yöntemi ile ölçüldü (Immulate 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA). Serbest androjen düzeyleri serbest androjen indeksi (FAI) ile değerlendirildi. FAI aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$FAI = 100 \times (\text{total testosteron (ng/dl)} / \text{SHBG (nmol/ml)})$$

Total testosteron değerlerine her hastada ulaşamamış olup GDM gelişen grupta 11 ve GDM gelişmeyen grupta 18 hastada total testosteron değerine ulaşılmıştır. Dolayısı ile serbest androjen indeksleri sadece bu hastalar arasında karşılaştırılabilmektedir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Gestasyonel diabetes mellitus gelişen ve gelişmeyen PKOS'lu hastalarda gebelik öncesi yaş, VKİ, FSH, LH, E₂, PRL, TSH, SHBG, total testosteron, CRP, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserit, c-peptid, açlık insülin, açlık glukoz, OGTT 1. saat ve 2. saat glukoz düzeyleri, LH/FSH oranları, FAI ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca gruplar arasında oligo ve / veya amenore, PCO görünümü, hirsutizm oranları, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, perinatal mortalite oranı, doğum anındaki gebelik haftası, yenidoğan ağırlığı, LGA oranları ve fetal makrozomi karşılaştırıldı.

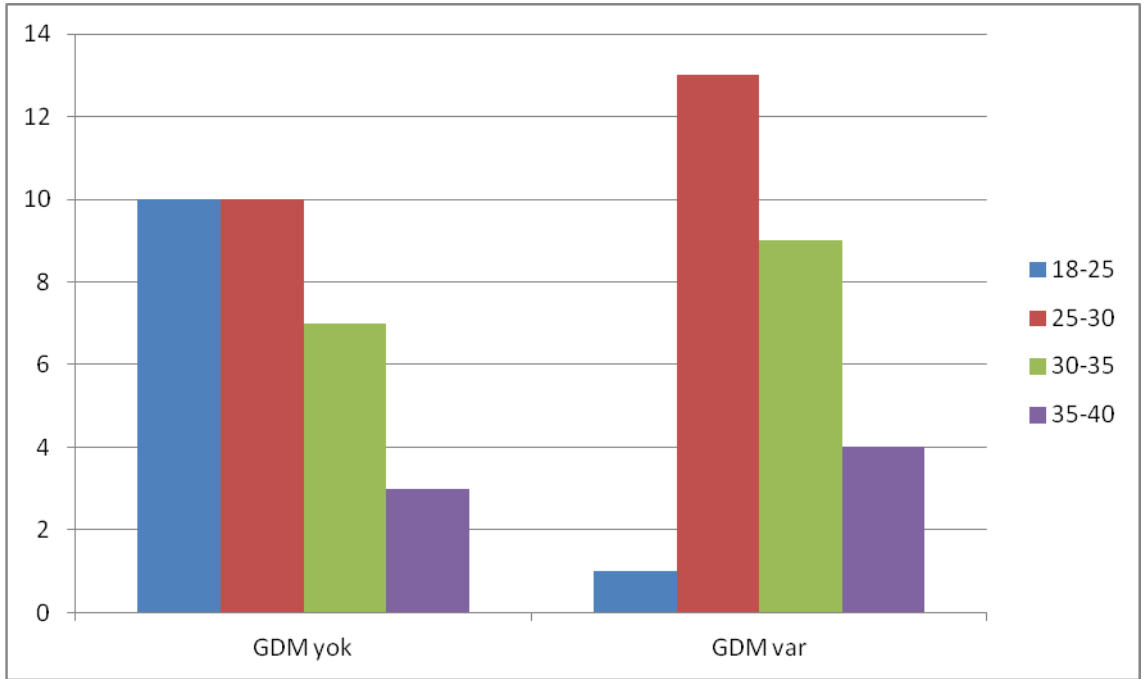
Veri analizi için Statistical Package for Social Sciences soft-ware 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediğinden iki grup arasındaki farklılığı değerlendirmek için Ki-Kare ve Mann-Whitney-U, Wilcoxon testi kullanıldı. Tüm veriler ortanca (minimum-maksimum) ve ortalama \pm standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Kategorik verilerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. GDM ile yaşı, VKİ, LH/FSH oranı, FAI, CRP, HDL, LDL, kolesterol, trigliserit, HOMA-IR, c-peptid, OGTT 1. saat ve OGTT 2. saat değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde çoklu lojistik regresyon modeli, geriye doğru değişken seçim yöntemi ile kullanıldı. Modelin uyumu Hosmer ve Lemeshow ve Omnibus testleri ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. GDM ile yaşı, VKİ, LH/FSH oranı, FAI, CRP, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit, HOMA-IR, c-peptid, OGTT 1. saat ve OGTT 2. saat değişkenleri arasındaki ilişkinin modellenmesinde kullanılan geriye doğru değişken seçim yöntemi ile kullanılan çoklu lojistik regresyon modelinin uyumunun değerlendirilmesinde *p* değeri 0,000 olarak saptandı yani modelin uyumu çok iyi idi. GDM gelişen ve gelişmeyen grupları ayırmada yöntemin çok anlamı olduğu belirlendi. Yine yöntemin seçiciliği %93,3, duyarlılığı %92,6 ve doğruluğu %93 olarak bulundu.

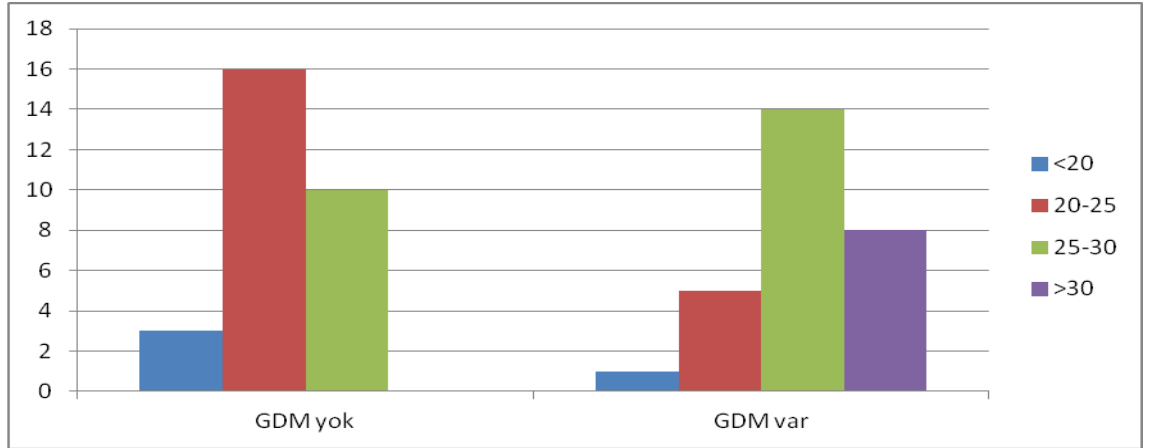
4. BULGULAR

Gebe kalan PKOS olgularından çalışma kriterlerine uyan toplam 57 olgunun 27'sinin gebeliğinde GDM gelişmiş ve 30'unun gebeliğinde GDM gelişmemiştir. Yaş ve VKİ açısından GDM gelişen grup ile GDM gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. GDM gelişen hastaların yaşları ve VKİ'leri GDM gelişmeyen PKOS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunurken hormon profilleri ve serbest androjen indeksleri açısından iki grubun sonuçları benzerdi (Tablo 7) (Şekil 4 ve 5).

Şekil 4: Gruplara göre yaş dağılımı



Şekil 5: Gruplara göre VKİ dağılımı



Tablo 7: GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların antropometrik ölçümleri ve hormon profilleri

	GDM yok(n= 30) (ortalama ± SS)	GDM var (n = 27) (ortalama ± SS)	P
Yaş (yıl)	28,0 ± 5,21	30,9 ± 4,19	0,029*
VKİ (kg/m ²)	23,5 ± 3,5	28,29 ± 4,37	0,000*
FSH (mIU/ml)	5,30 ± 1,81	6,19 ± 2,56	0,240
LH (mIU/ml)	7,86 ± 5,59	7,99 ± 4,58	0,533
LH/FSH	1,66 ± 1,38	1,40 ± 0,74	0,943
E ₂ (pg/ml)	80,3 ± 44,83	65,29 ± 40,32	0,106
PRL (ng/ml)	9,69 ± 4,89	11,4 ± 10,83	0,502
TSH (µIU/ml)	1,69 ± 1,22	1,66 ± 0,86	0,533
Total Testosteron (ng/dl)	44,87 ± 22,81	57,67 ± 39,64	0,642
FAI	120,42 ± 149,26	151,51 ± 200,53	0,543
SHBG (nmol/ml)	39,57 ± 25,12	33,22 ± 15,18	0,397

*İstatistiksel olarak anlamlı

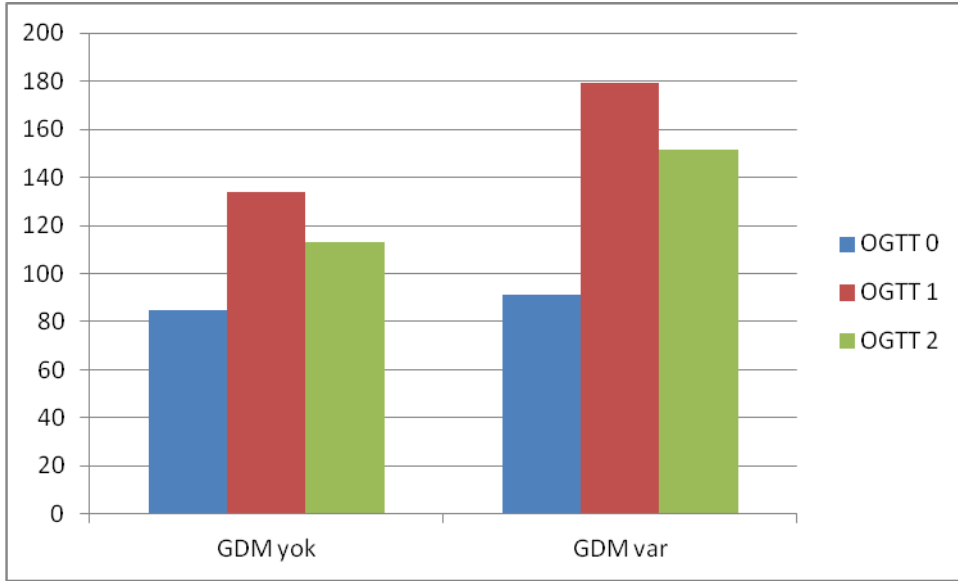
Hastaların metabolik profilleri karşılaştırıldığında CRP, LDL kolesterol, total kolesterol ve açlık glukozu açısından iki grup arasında sonuçlar benzer bulundu. HDL kolesterol, GDM gelişen hastalarda anlamlı olarak düşük bulunurken ($p = 0,023$), VLDL kolesterol ve trigliserit ise GDM gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p = 0,017$ ve $p = 0,001$). C-peptid ve açlık insülini GDM gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,000$ ve $p = 0,005$). 75 gr OGTT 1. saat ve 2. saatindeki glukoz düzeyi GDM gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,000$ ve $p = 0,000$) (Şekil 6). HOMA-IR, GDM gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,009$) (Tablo 8). Gebeliklerinde GDM tanısı alan PKOS'lu hastalarda glukoz intoleransı %74,07 iken GDM tanısı almayan PKOS'lu hastalarda bu oran %6,66 bulundu. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi ($p = 0,000$). İstatistiksel olarak anlamlı bulgular Şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 8: GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların metabolik profili

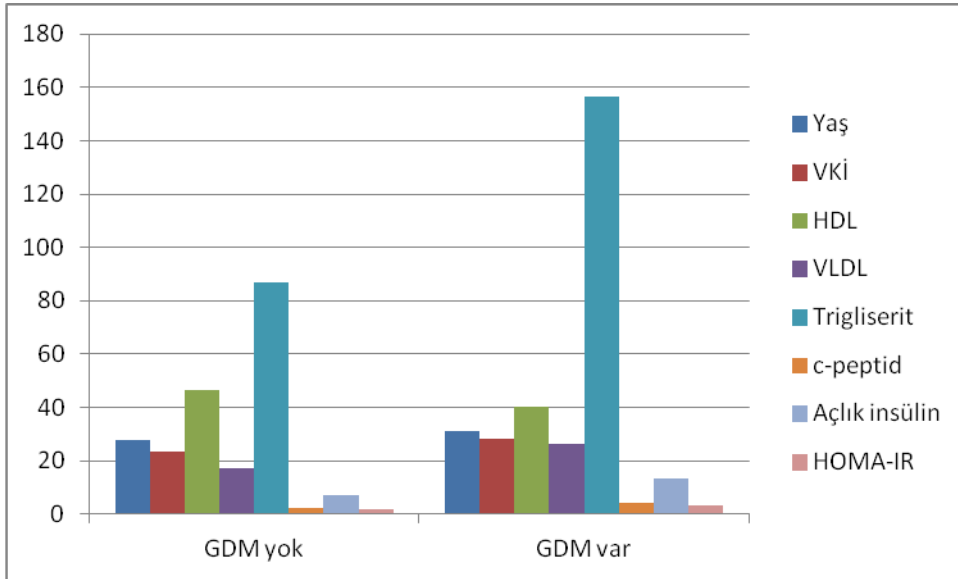
	GDM yok(n= 30) (ortalama ± SS)	GDM var (n = 27) (ortalama ± SS)	P
CRP (mg/dl)	4,63 ± 2,55	4,15 ± 2,16	0,330
HDL (mg/dl)	46,6 ± 11,9	40,03 ± 6,08	0,023*
LDL (mg/dl)	103,66 ± 18,21	106,9 ± 30,13	0,930
VLDL (mg/dl)	17,19 ± 7,69	26,29 ± 16,85	0,017*
Total Kolesterol (mg/dl)	158,76 ± 32,59	164,7 ± 42,1	0,767
Trigliserit (mg/dl)	87,06 ± 42,87	156,66 ± 83,23	0,001*
c-peptid (ng/ml)	2,26 ± 1,05	4,22 ± 1,81	0,000*
Açlık insülin (μ IU/ml)	6,92 ± 4,10	13,44 ± 6,96	0,005*
Açlık glukoz (mg/dl)	86,86 ± 8,38	92,33 ± 25,43	0,586
HOMA-IR	1,70 ± 1,11	3,40 ± 2,84	0,009*
OGTT 1. saat (mg/dl)	134,13 ± 24,33	179,25 ± 33,54	0,000*
OGTT 2. saat (mg/dl)	113,23 ± 22,7	151,5 ± 27,79	0,000*

*İstatistiksel olarak anlamlı

Şekil 6: OGTT değerlerinin gruplara göre değişimi



Şekil 7: İstatistiksel olarak anlamlı değişkenlerin gruplara göre dağılımı



GDM gelişen ve gelişmeyen PKOS olgularında oligo ve/veya amenore oranları (sırası ile %88,9 ve %73,9) ($p = 0,137$), polikistik over görünümü oranları (sırası ile %88,9 ve %100) ($p = 0,061$) ve hirsutizm oranları (sırası ile %70,4 ve %66,7) ($p = 0,764$) benzerdi (Tablo 9). GDM olmayan grupta normal vajinal yol ile doğum oranı %50 ve sezaryen (C/S) ile doğum oranı %50 olarak bulundu.

GDM olan grupta ise NVD oranı %51,9 ve C/S oranı %48,1'di. Doğum şekli açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. GDM gelişmeyen grupta kız yenidoğan oranı %53,3 iken GDM gelişen grupta %51,9 bulundu. Erkek yenidoğan oranı ise GDM gelişmeyen grupta %46,7 iken GDM gelişen grupta %48,1 bulundu. Yani iki grup arasında yenidoğanların cinsiyetleri açısından da fark saptanmadı. Yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı GDM gelişmeyen grupta %10 iken GDM gelişen grupta %33,3 olarak bulundu. Yenidoğanların yoğun bakım ihtiyacı açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,033$). GDM gelişmeyen grupta tüm gebelikler canlı doğum ile sonuçlanırken GDM gelişen grupta 1 olguda 36. gebelik haftasında ölü doğum gerçekleşti. Bizim çalışmamızda canlı doğum açısından da iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10). Doğumda gebelik haftası açısından iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p = 0,002$) (Tablo 11, Şekil 8). Yenidoğanların doğum kiloları açısından bakıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,013$) (Şekil 9).

Tablo 9: GDM gelişen ve gelişmeyen hastalarda oligo ve/veya amenore, USG'de PCO görünümü ve hirsutizm bulunma oranları

	GDM yok (n=30)	GDM var (n=27)	p
Oligo ve/veya amenore			0,137
Var (n,%)	22 (%73,3)	24 (%88,9)	
Yok (n,%)	8 (%26,7)	3 (%11,1)	
USG'de PCO görünümü			0,061
Var (n,%)	30 (%100)	24 (%88,9)	
Yok (n,%)	0 (%0)	3 (%11,1)	
Hirsutizm			0,764
Var (n,%)	20 (%66,7)	19 (%70,4)	
Yok (n,%)	10 (%33,3)	8 (%29,6)	

Tablo 10: GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların doğum bilgilerinin karşılaştırılması

	GDM yok (n=30)	GDM var (n=27)	<i>p</i>
Doğum şekli			0,889
NVD (n,%)	15 (%50)	14 (%51,9)	
C/S (n,%)	15 (%50)	13 (%48,1)	
Yenidoğan cinsiyeti			0,288
Kız (n,%)	16 (%53,3)	14 (%51,9)	
Erkek (n,%)	14 (%46,7)	13 (%48,1)	
Yenidoğan yoğunbakım ihtiyacı			0,033*
Var (n,%)	3 (%10,0)	9 (%33,3)	
Yok (n,%)	27 (%90)	18 (%66,7)	
Canlı doğum			0,288
Var (n,%)	30 (%100)	26 (%98,2)	
Yok (n,%)	0 (%0)	1 (%1,8)	

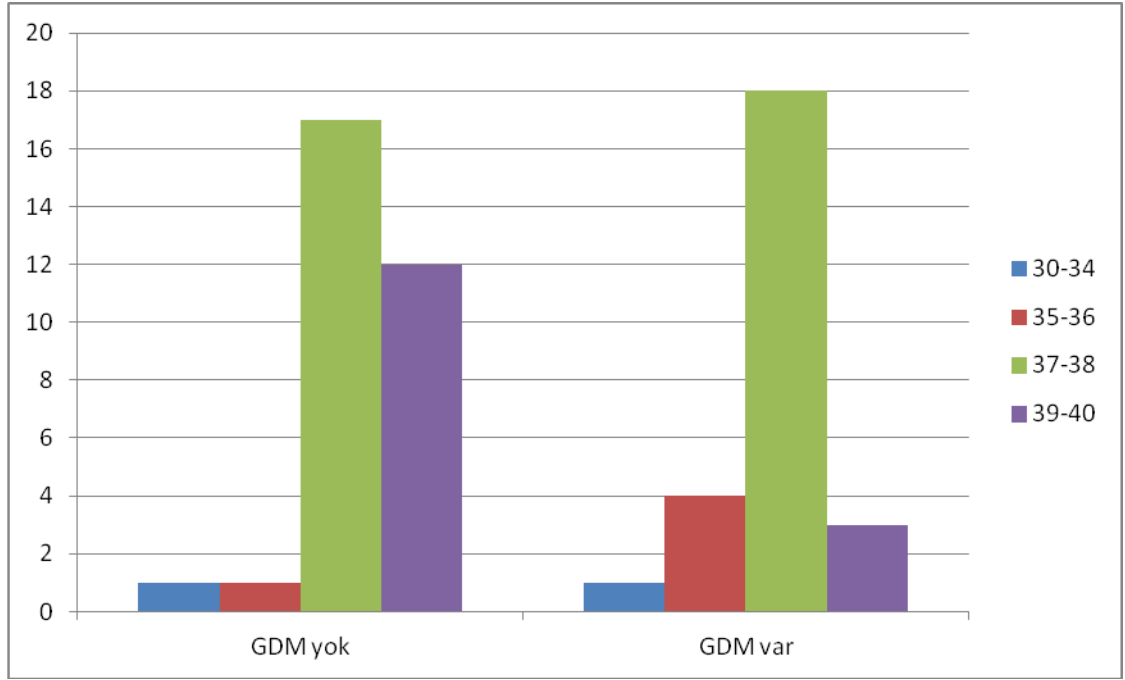
*İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11: GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların doğumda gebelik haftası ve yenidoğanların doğum kiloları

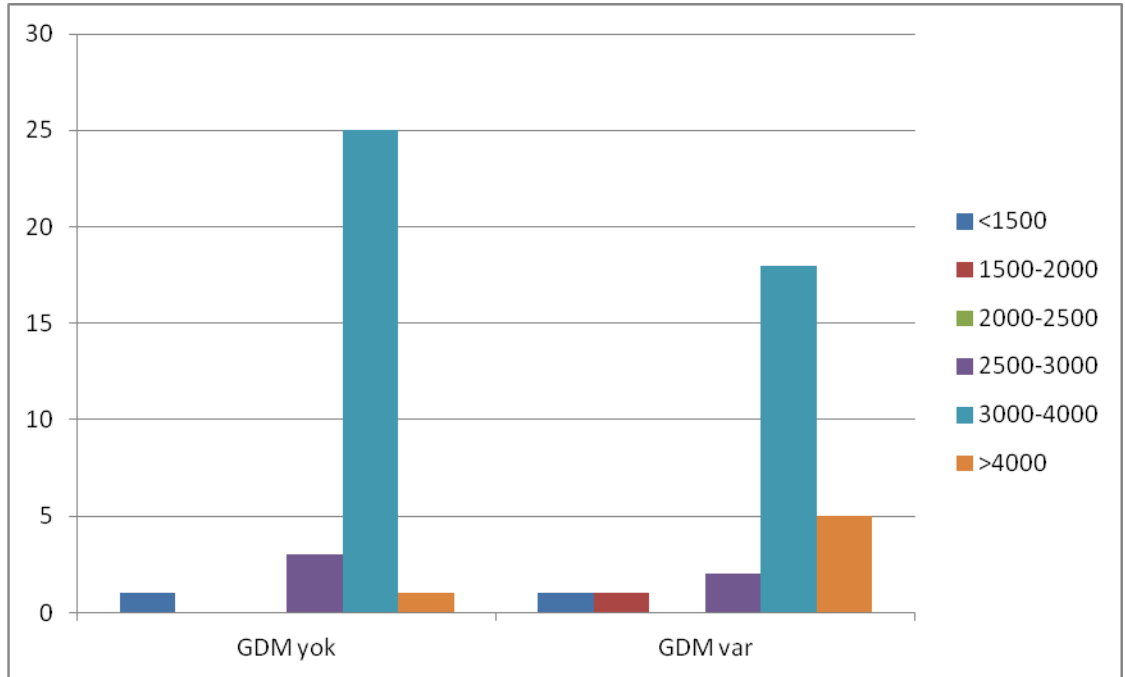
	GDM yok(n= 30) (ortalama ± SS)	GDM var (n = 27) (ortalama ± SS)	<i>p</i>
Doğumda gebelik haftası (hafta)	38,16 ± 1,44	37,07 ± 1,77	0,002*
Yenidoğanın doğum kilosu (gr)	3107 ± 416	3409 ± 600	0,013*

*İstatistiksel olarak anlamlı

Şekil 8: Doğumda gebelik haftasının gruplara göre dağılımı



Şekil 9: Yenidoğan doğum kilolarının gruplara göre dağılımı



Bizim çalışmamızda tüm yenidoğanların doğum ağırlıkları 4500 gr'ın altındaydı, yani hiç makrozomik doğum olmadı. Ancak GDM olmayan grupta LGA oranı %6,66 iken GDM olan grupta bu oran %44,44 idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,01$).

Çoklu lojistik regresyon analizine göre VKİ'nin artması GDM gelişme riskini 2,831 kat artırmaktaydı (%95 CI: 1,234-6,495). OGTT'nin 2. saatinin yüksek olması da riski 1,119 kat artırmaktaydı (%95 CI: 1,026-1,221). HDL artışı ile GDM gelişimi arasında ters bir ilişki bulundu (OR= 0,788, %95 CI: 0,629-0,988). İlginç olarak LH/FSH oranı ve CRP ile de GDM arasında ters bir ilişki saptandı (sırasıyla OR=0,142, %95 CI: 0,025-0,798 ve OR=0,365, %95 CI: 0,167-0,799) (Tablo 12). PKOS hastalarında GDM gelişimini öngören en önemli değişken VKİ idi. Yaş, HOMA-IR, c-peptid, OGTT 1. saat, LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile GDM gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 12: GDM gelişimi ile ilişkisi olabilecek değişkenlerin çoklu lojistik regresyon analizi

	OR (%95 CI)	<i>p</i>
VKİ	2,831 (1,234-6,495)	0,014
LH/FSH	0,142 (0,025-0,798)	0,027
CRP	0,365 (0,167-0,799)	0,012
HDL	0,788 (0,629-0,988)	0,039
OGTT 2. saat	1,119 (1,026-1,221)	0,011

5. TARTIŞMA

PKOS hastaları günümüze kadar olan dönemde insülin direnci ve GDM açısından birçok kez ele alınmıştır. PKOS olgularında GDM gelişme riski artık bilinmesine rağmen hangi PKOS olgularında GDM gelişeceği ile ilgili yeterince veri yoktur.

Çalışmamızda revize Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış olan ve sonrasında gebelik elde etmiş olan hastalarda gestasyonel diabetes mellitus gelişen ve gelişmeyen hastaların gebelik öncesi metabolik durumları karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda PKOS olup da GDM gelişen grubun yaş ve VKİ'leri GDM gelişmeyen gruba göre yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde Fallucca ve ark.'nın çalışmalarında GDM tanısı alan hastalar ile GDM tanısı almayan hastalar karşılaştırılmıştır. GDM tanısı alan hastaların ortalama yaş ve VKİ'leri GDM tanısı almayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (213). Holte ve ark.'nin çalışmasında da GDM tanısı alan ve polikistik over sendromu olan hastaların karşılaştırması yapılmıştır. Sonuçta GDM tanısı alan grubun VKİ kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Yine Holte ve ark.'nin çalışmasında açlık glukoz, açlık insülin ve açlık c-peptid açısından da anlamlı fark bulunmuştur. Yenidoğanların doğum ağırlıkları açısından fark bulunamamıştır. FSH, LH, LH/FSH oranı, androstenedion, testosteron, DHEAS, SHBG, GH ve serbest androjen indeksi (FAI) açısından da anlamlı fark saptanamamıştır (15). Bizim çalışmamızda ise GDM gelişen grubun yenidoğan doğum ağırlıkları anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Hormon profilleri Holte ve ark.'nin çalışmasındakinde olduğu gibi benzer bulunmuştur. Açlık insülin ve açlık c-peptid açısından bizim çalışmamızda da GDM gelişen grup ile gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmişken, Holte ve ark.'nin çalışmasındakinin aksine bizim çalışmamızda açlık glukoz açısından iki grubun sonuçları benzerdir. Ancak Holte ve ark.'nin çalışmasında hastaların

ultrasonografik olarak polikistik over görünümü varlığı PKOS tanısı için esas alınmıştır. Hirsutizm ve menstrüel düzensizlik açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi her iki gruptaki PKOS olguları Rotterdam fenotipleri açısından benzer değildir.

Toplum bazlı bir çalışma olan Mikola ve ark.'nın çalışmasında PKOS hastalarında GDM insidansı yüksek bulunmuştur. İleri anne yaşı ve multiparitenin GDM riskini artırdığı saptanmıştır (25, 214).

Kashanian ve ark.'nın PKOS öyküsü ile GDM gelişimi arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada hastaların yaşı, paritesi, infertilite durumları ve hiperandrojenizm açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve yenidoğanların APGAR skorları açısından da fark bulunmamıştır. Ancak VKİ, oligomenore, sezaryen ile doğum, yenidoğanın doğum ağırlığı ve doğumda gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmuştur (215). Bizim çalışmamızda ise GDM gelişimi doğum şeklini anlamlı olarak etkilememektedir. Ancak Kashanian ve ark.'nın çalışmasında Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alıp da GDM gelişen (n=15) ve gelişmeyen (n=6) gruplardaki olgu sayısı toplamda 21 olup vaka sayısı azdır. Ayrıca GDM gelişen ve gelişmeyen PKOS olgularının Rotterdam fenotipleri farklıdır.

İnsülin direncinin gebelik sonuçları üzerine etkisini araştıran bir çalışmada da GDM riski PKOS'lu hastalarda yüksek bulunmuştur (216). Hastaların gebelik öncesi VKİ ve gebelikte alınan kilo miktarı açısından farklılığın olmadığı başka bir çalışmada ise PKOS'un GDM için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada yenidoğanların doğum ağırlıkları açısından da fark saptanmamıştır (24). PKOS'lu hastalarda metformin tedavisinin GDM gelişimi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, PKOS öyküsü olan gebelerde metformin tedavisinin GDM gelişimini 10 kat azalttığı saptanmıştır (124).

Yukarıda bahsedilen tüm bu çalışmaların aksine, bir çalışmada da PKOS ile GDM gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır ancak GDM tanısı alan hastaların VKİ'leri yüksek bulunmuştur. Gebelik sonuçları açısından da gruplar arasında fark bulunmamıştır. Annelerin VKİ'leri ile bebek doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. (217). Başka bir çalışmada da GDM insidansı PKOS olan ve olmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur. GDM gelişiminde

ana prediktörün pregestasyonel VKİ > 25 kg/m² olduğunu öne sürmüşlerdir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı insidansının PKOS'da daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Doğumda gebelik haftası, preterm doğum prevalansı, doğum şekli, ortalama doğum ağırlığı, 5. dakikadaki APGAR skoru ve yenidoğanların yoğunbakım ünitesi ihtiyaçları açısından iki grup arasındaki sonuçlar benzer bulunmuştur (218).

PKOS'un GDM gelişiminde bir risk faktörü olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Ancak hangi PKOS hastalarında GDM gelişme riskinin daha yüksek olduğu konusunda günümüzde yeterli çalışma yapılmamıştır. PKOS hastalarında GDM gelişme riskini artıran belirteçlerin tespit edilmesi gebelik durumunda bu hastaların daha yakın takibe alınmasını sağlayabilecek ve GDM'ye bağlı maternal ve fetal komplikasyonların en aza indirilmesini sağlayabilecektir. Bizim çalışmamız PKOS tanısı almış ve gebeliklerinde gestasyonel diabetes mellitus gelişmiş ve gelişmemiş olguların pregestasyonel metabolik profillerini karşılaştırması açısından önemlidir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak gebeliklerinde GDM gelişen ve gelişmeyen ve Rotterdam kriterlerine göre benzer PKOS fenotiplerine sahip PKOS olgularında yapılan bu çalışmada, GDM gelişen ve gelişmeyen PKOS olgularında hormonal parametrelerin benzer olduğu, ancak GDM gelişen PKOS olgularında maternal yaşın, gebelik öncesi vücut kitle indeksinin, lipid düzeylerinin, insülin direncinin ve glukoz intoleransının daha yüksek olduğu saptanmıştır. PKOS olgularında GDM gelişiminin riskini belirleyen en önemli faktör artmış vücut kitle indeksi, ikinci faktör ise OGTT'de artmış 2. saat kan glukoz düzeyidir. Obez ve glukoz intoleransı olan PKOS olguları GDM gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

PKOS olgularında GDM riskini belirleyen faktörler benzer şekilde dizayn edilmiş ve daha geniş hasta serilerine sahip çalışmalarla araştırılmalıdır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polikistik over sendromu tanısı olup da gebeliklerinde GDM gelişen ve gelişmeyen hastaların gebelik öncesi metabolik durumlarının karşılaştırılması ve polikistik over sendromlu hastalarda gebelikte GDM gelişme riskini belirleyen bağımsız değişkenlerin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler: 2007 ile 2012 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji ve İnfertilite polikliniklerine başvurmuş ve revize Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış olan hastalar geriye dönük olarak tarandı. PKOS olguları arasından gebe kalan hastalar telefon ile aranarak tespit edildi. Gebelik elde etmiş olup da takipleri için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebe polikliniğine başvurmamış olan hastaların gebelik bilgilerine telefon ile ulaşıldı. Gebeliğinde GDM gelişmiş ve gelişmemiş hastaların gebelik öncesi yaş, VKİ, biyokimyasal ve hormonal profilleri ve gebelik sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Ki-Kare testi, Mann-Whitney-U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı.

Bulgular: Gebeliğinde GDM gelişen ve gelişmeyen PKOS olgularının gebelik öncesi metabolik parametrelerinin karşılaştırılması sonucunda ortalama yaş, VKİ, VLDL, trigliserit, açlık insülin, c-peptid, OGTT’de 1. saat ve 2. saat glukoz düzeyleri, HOMA-IR değerleri ve yenidoğanın doğum ağırlığı GDM gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. Ortalama HDL ise GDM gelişen grupta daha düşük bulundu. Ortalama CRP düzeyi, hormon profili, ortalama açlık kan şekeri, LDL kolesterol, total kolesterol değerleri ve doğum şekli açısından ise iki grup arasında fark gözlenmedi. GDM gelişen grubun %74,07’sinde glukoz intoleransı saptanırken GDM gelişmeyen grupta bu oran %6,66 idi. Çoklu lojistik regresyon analizine göre VKİ’nin GDM gelişimini öngörmeye en güçlü faktör olduğu saptandı (OR: 2,831, %95 CI: 1,234-6,495). GDM gelişiminin ikinci

bağımsız belirteci de OGTT’de artmış 2. saat kan şekeri idi (OR: 1,119, %95 CI: 1,026-1,221).

Sonuçlar: Gebeliklerinde GDM gelişen PKOS olgularında gebelik öncesi metabolik parametrelerden yaş, VKİ, lipid profili ve glukoz metabolizması gebeliklerinde GDM gelişmeyen PKOS olgularından anlamlı olarak farklıdır. Obezite ve glukoz intoleransı PKOS olgularında GDM gelişimini belirleyen bağımsız değişkenlerdir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, Gestasyonel diabetes mellitus, glukoz intoleransı, insülin direnci, obezite

8. SUMMARY

Objective: We aimed to compare the pre-gestational metabolic states of the women who were previously diagnosed with PCOS and had GDM in the subsequent pregnancy and who did not have GDM in subsequent pregnancy and to determine the independent variables that predict the GDM risk for PCOS patients in the subsequent pregnancy.

Patients and methods: Between the dates 2007 and 2012, the patients who were diagnosed with PCOS in our outpatient gynecology and infertility clinic were searched retrospectively. Then these patients were called for pregnancy states. The pregnancy outcome of patients who achieved pregnancy but did not come for pregnancy visits in our clinic were accessed by phone. The patients' pre-gestational mean age, BMI, metabolic and hormonal profiles and pregnancy outcomes were compared between PCOS cases who developed GDM or not. In statistical methods, chi-square test, Mann-Whitney-U test and the Wilcoxon test were used.

Results: We found some differences in pregestational metabolic states between the PCOS patients who developed GDM in pregnancy or not. The mean age, BMI, VLDL, triglyceride, fasting insulin, fasting c-peptide levels, 1st and 2nd hour glucose levels in 75 gr OGTT, HOMA-IR measures and neonates' birth weights were higher in GDM group than non-GDM group. But HDL was lower in GDM group than non-GDM group. There were no differences between the mean levels CRP, hormonal profile, mean fasting glucose, LDL cholesterol, total cholesterol levels and mode of delivery. Glucose intolerance was significantly higher in the GDM group (%74,07 vs %6,66). With the multiple logistic regression analysis we found the BMI as the strongest independent predictor of GDM in PCOS patients (OR: 2,831, %95 CI: 1,234-6,495). The second independent predictor was the high 2. hour glucose level in OGTT (OR: 1,119, %95 CI: 1,026-1,221)

Conclusion: The pre-gestational metabolic variables including the age, BMI, lipid profile, and glucose metabolism are significantly different in the GDM group than the non-GDM group. The obesity and glucose intolerance are the independent predictors of GDM in PCOS cases.

Key words: Polycystic ovarian syndrome, Gestational diabetes mellitus, glucose intolerance, insulin resistance, obesity

9. KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl. 1): S1_133.
2. Hadden DR. Screening for abnormalities of carbohydrate metabolism in pregnancy. *Diabetes Care*. 1980, 3:440–446.
3. Hadden DR. Geographic, ethnic and racial variation in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985, 34(Suppl 2):8–12.
4. Jovanovic L, Pettitt D: Gestational diabetes mellitus. *JAMA*, 2001, 286:2516–2518
5. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L., Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 , 167:607– 616.
6. G.F. Cunningham, K.J. Leveno, S.L. Bloom, J.C. Hauth, L.C. Gilstrap III, K.D. Wenstrom, *Williams Obstetrics*, 22nd ed., MC Graw-Hill, New York, 2005, pp. 1170–1175.
7. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2): S169_74.
8. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(Suppl. 1): S25_6.
9. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862_8.
10. Ryan EA, O’Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*., 1985 , 34:380 –389.
11. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and

- moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.*, 1990, 162:1008–1014.
12. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.*, 1991, 165:1667–1672.
 13. Ryan EA, Imes S, Liu D, et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes.*, 1995, 44:506–512.
 14. Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes. *Diabetes.*, 1991, 40(Suppl 2):197–201.
 15. Holte J., Gennarelli G., Wide L., Lithell H., Berne C., High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83 (April (4)) 1998, 1143–1150.
 16. Speroff L., Fritz M.A., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 465–489.
 17. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan S.A. , Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1983, 57:356–362.
 18. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.*, 1989, 38:1165–1174.
 19. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S., Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 1992, 36:537–543.
 20. O’Meara NM, Blackman JD, Ehrman DA, et al. Defects in b-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1993, 76:1241–1247.

21. Holte J, Bergh T, Berne C, Berglund L, Lithell H. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1994, 78:1052–1058.
22. Holte J., Disturbances in insulin secretion and sensitivity in women with the polycystic ovary syndrome. *Bailliere Clin Endocrinol Metab.*, 1996, 10:221–247.
23. Radon P.A., Michael J., Memahon M.D., William R., Meyer M., Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome, *Obstet. Gynecol.* 94, 1999, 194–197.
24. Anttila L, Karjala K, Penttila R.A., Ruutiainen K., Ekblad U., Polycystic ovaries in women with gestational diabetes, *Obstet. Gynecol.* 92 (July (1)), 1998, 13–16.
25. Mikola M., Hiilesmaa U., Halttunen M., Suhonen L., Tiitinen A., Obstetric Outcome in women with polycystic ovarian syndrome, *Hum. Reprod.* 16 (February (2)), 2001, 226–229.
26. Plehwe WE, Maitland JE, Williams PF, Shearman RP, Turtle JR. Familial hyperinsulinemia complicated by extreme insulin resistance during pregnancy: a probable postreceptor defect. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1985, 61:68–77.
27. Lanzone A, Caruso A, Di Simone N, De Carolis S, Fulghesu AM, Mancuso S. Polycystic ovary disease. A risk factor for gestational diabetes? *J Reprod Med.*, 1995, 40:312–316.
28. Wortsman J, de Angeles S, Futterweit W, Singh KB, Kaufmann RC., Gestational diabetes and neonatal macrosomia in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.*, 1991, 36:659–661.
29. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745–2749.

30. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycysticovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv*, 2002, 57(11):755-67
31. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774 - 800.
32. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25
33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237 – 45
34. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):671–683.
35. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81:19–25.
36. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19:41–47.
37. Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18(5):813–823.
38. Balen A, Laven J, Tan S, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycysticovary: international consensus definitions. *Hum. Reprod. Update.* 2003; 9(6):505–514.

39. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 21:1440–1447.
40. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *BestPract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):737–754.
41. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycysticovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16:275–284.
42. Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, Bontis J, Spanos E, Mantalenakis S. The prognostic value of basal LH:FSH ratio in the treatment of patients with PCOS by assisted reproduction. *Hum. Reprod.* 1995; 10:2545–2549.
43. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967.
44. Pabuccu R, Ceyhan T. Polikistik ovaryan sendrom Patogenez. Ankara 2001: 9-43.
45. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
46. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
47. Rogerio A Lobo, Enrico Carmina. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989-93.
48. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity? *Metabolism* 2004;53:358-71.
49. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-72.

50. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:10619-623.
51. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53:785-91.
52. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelein testing inthe polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39:151-55.
53. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propogated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
54. Nestler JE. İnsülin regulation of human ovarian androgens [review]. *Hum Reprod*;12 Suppl 1997;1:53-62.
55. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:717-25.
56. Achard C, Thiers J. Le virilizme pilaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabetes des femmes a barb). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
57. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. İnsülin resistance and metformin inpolycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;115:125-33
58. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1303-6.
59. Urbanek M, Legro R, Driscoll DA, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8573-8.
60. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, KarrisoncT, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivityand family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96:520-7.

61. Legro RS, Driscoll D, Trauss F III, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci A* 1998;95: 14956-60.
62. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001;75:53-8.
63. Urbanek M, Spielman R. Genetic analysis of candidate genes for the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:492-501.
64. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Jansen E, Wang CY, Urbanek M . 41. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome theca cells and new candidate PCOS genes defined by microarray analysis. *J Biol Chem* 2003; 278 : 26380-90.
65. Draper N, Walker EA, Bujalska IJ, et al. Mutations in the genes encoding 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase interact to cause cortisone reductase deficiency. *Nat Genet* 2003;34:434-9
66. Sarkar C, Maitra A. Deciphering the cis-regulatory elements 45. of co-expressed genes in PCOS by in silico analysis. *Gene* 2008; 408 : 72-84.
67. Jansen E, Joop SE, Laven H, Dommerhold BR, Polman J, 43. Rijt CV. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol* 2004; 18 : 3050-63.
68. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 1626-32.
69. Franks S. Polycystic ovary syndrome:a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;31:87-120.
70. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS.Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome:clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;30:459-70.

71. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003;18:2289-93
72. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
73. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-6.
74. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.
75. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-16.
76. Dunaif A, Green G, Futterweit W. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:699-704.
77. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.
78. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988;50:197-202
79. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-83.

80. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
81. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993;264:197-202.
82. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33-39.
83. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59.
84. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:633-67.
85. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Conchrane Database Syst Rev* 2003;3:3053-72.
86. Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* Edited by Jerome F. Strauss, Robert L. Barbieri, 5th ed. 2004;19:623.
87. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45.
88. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-39.
89. Singh A, Hamilton-Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin-like Growth factor-type I (IGF-I) and insulin on the secretion of sex hormone binding

- globulin and IGF-I binding protein (IBP-I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1-3.
90. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
91. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 55:667-72.
92. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S, Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril* 1992, 58:296–301.
93. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
94. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparison between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.
95. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. İnsülin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70
96. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35.
97. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-39.

98. Hernandez-Pampaloni M, Quinones M, Chon Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med.* 2002;80:140-51
99. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135-45.
100. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Investigation* 1996;97:2859-65.
101. Ingvar EK, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
102. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83:2694–2698.
103. Altuntas Y, Bilir M, Ozturk B, Gundogdu S. Comparison of various simple insulin sensitivity and beta-cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women. *Fertil Steril* 2003;80:133-42.
104. Bonora E, Targher G, Alberiche M, 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;23:57-63.
105. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369.
106. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-1470.
107. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-184.

108. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-540.
109. Hatun S. Çocukluk çağında obezite ve insulin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003; 7(2): 023-026
110. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-147.
111. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 1996;51:188- 215.
112. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000;62:29-38.
113. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 2817-23.
114. Spritzer PM, Lisboa KO, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:587-94.
115. Muderris II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol Endocrinol* 2000;14:38-41.
116. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo- controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:89-94.
117. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S, et al. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60: 241-9.
118. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-9.

119. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:630-7.
120. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79:956-62.
121. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76:517-24.
122. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, Cugnardey N, Dechaud H, Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2057-62.
123. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30.
124. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-5.
125. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17:2858-64.
126. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
127. Mitwally MF, Witchel SF, Casper RF. Troglitazone: a possible modulator of ovarian steroidogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:163-7.

128. Bellamy L., Casa J.P., Hingorani A.D., Williams D., Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet*, 2009; 373:1773-9
129. Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 380-92.
130. Clark CM, Jr., Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 332: 1210-7.
131. Schwartz R, Teramo KA. Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin Perinatol* 2000; 24: 120-35.
132. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1-B167.
133. Diamond MP, Reece EA, Caprio S, Jones TW, Amiel S, DeGennaro N, et al. Impairment of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 70-7.
134. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2001. *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl. 1): S1_133.
135. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
136. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2): S169_74.
137. Damm P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(Suppl. 1): S25_6.
138. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862_8.

139. McMahon MJ, Ananth CV, Liston RM. Gestational diabetes mellitus. Risk factors, obstetric complications and infant outcomes. *J Reprod Med* 1998; 43: 372_8.
140. Odar E, Wandabwa J, Kiondo P. Maternal and fetal outcome of gestational diabetes mellitus in Mulago Hospital, Uganda. *Afr Health Sci* 2004; 4: 9_14.
141. Siggelkow W, Boehm D, Skala C, Grosslercher M, Schmidt M, Koelbl H. The influence of macrosomia on the duration of labor, the mode of delivery and intrapartum complications. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 547_53.
142. World Diabetes Foundation, Global Alliance for Women's Health. Diabetes, women, and development: meeting summary, expert recommendations for policy action, conclusions, and follow-up actions. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(Suppl. 1): S46_50.
143. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2078_83.
144. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: 1668_9.
145. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G. Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 247-53.
146. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-54.
147. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60-7.

148. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor-alpha in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 161-5.
149. Ciaraldi TP, Kettel M, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Yen SS, et al. Mechanisms of cellular insulin resistance in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 635-41.
150. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
151. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* 1993; 42: 1773-85. 83.
152. Barros RP, Morani A, Moriscot A, Machado UF. Insulin resistance of pregnancy involves estrogen-induced repression of muscle GLUT4. *Mol Cell Endocrinol* 2008.
153. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia* 2000; 43: 576-82.
154. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, et al. Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 1999; 341: 240-6.
155. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-86.
156. Chan BC, Lao TT. Gestational diabetes mellitus in women in the fourth decade--is treatment worthwhile? *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60: 112-6.

157. Stephenson MJ. Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract* 1993; 37: 277-83.
158. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 894-912.
159. Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehmann R. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319: 812-5.
160. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, Ciani F, Moghetti P, Eastman R, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose predicts mortality in elderly NIDDM patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetologia* 1995; 38: 672-9.
161. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103-11.
162. Cheng YW, McLaughlin GB, Esakoff TF, Block-Kurbisch I, Caughey AB. Glucose challenge test: Screening threshold for gestational diabetes mellitus and associated outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 903-8.
163. Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 455-60.
164. Carr S, Coustan DR, Martelly P, Brosco F, Rotondo L. Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 727-31.
165. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-161.

166. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MS. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 34: 27-33.
167. Grandjean H, Sarramon MF, De Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G. Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 790-2.
168. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
169. Vogel N, Burnand B, Vial Y, Ruiz J, Paccaud F, Hohlfeld P. Screening for gestational diabetes: variation in guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 29-36.
170. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002; 19: 351-8.
171. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *Jama* 1993; 269: 609-15.
172. Russell MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 949-58.
173. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 607-14.
174. Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA. Fasting plasma glucose test at the first prenatal visit as a screen for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1197-203.
175. Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI. Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1246-9.

176. Ostlund I, Hanson U. Repeated random blood glucose measurements as universal screening test for gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 46-51.
177. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. Qjm* 2001; 94: 347-56.
178. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia--maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 158-61.
179. Essel JK, Opai-Tetteh ET. Macrosomia--maternal and fetal risk factors. *S Afr Med J* 1995; 85: 43-6.
180. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-73.
181. Ogonowski J, Miazgowski T, Czeszynska MB, Jaskot B, Kuczynska M, Celewicz Z. Factors influencing risk of macrosomia in women with gestational diabetes mellitus undergoing intensive diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 405-10.
182. Gorgal R., Gonçalves E., Barros M., Namora G., Magalhães A., Rodrigues T., Montenegro N., Gestational diabetes mellitus: A risk factor for non-elective cesarean section, The Authors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 38: 154-159
183. Suhonen L., Hiilesmaa V., Kaaja R., Teramo K., Detection of pregnancies with high risk of fetal macrosomia among women with gestational diabetes mellitus, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(9):940-5
184. Jensen DM, Sorensen B, Feilberg-Jorgensen N, Westergaard JG, Beck-Nielsen H. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000; 17: 281-6.

185. Fraser RB, Bruce C. Amniotic fluid insulin levels identify the fetus at risk of neonatal hypoglycaemia. *Diabet Med* 1999; 16: 568-72.
186. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A: Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 184:77-83.
187. Cundy T., Gamble G., Townend K., Henley P. G., MacPherson P., Roberts A. B. , Perinatal mortality in Type 2 diabetes mellitus, *Diabetic Medicine* 2000; 17:33-39
188. Montoro M., Kjos S.L., Chandler M., Peters R.K., Xiang A.H., Buchanan T.A., Insulin Resistance and Preeclampsia in Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 2005;28:1995-2000.
189. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1749-56.
190. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 1995; 44: 586-91.
191. Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE. Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 109-14.
192. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103-13.
193. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 659-62.
194. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.
195. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) educational bulletin. Adult manifestation of childhood sexual abuse,

- number 259, July 2000. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74: 311-20.
196. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, Cho NH, Ogata ES, Silverman BL. Prenatal and perinatal influences on long-term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1753-8.
197. Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 52-8.
198. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343: 1134-8.
199. American Diabetes Association, Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1: S103-5.
200. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 275-83
201. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S209-13.
202. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008: 1-96.
203. Lurie S, Insler V, Hagay ZJ. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13: 293-6.
204. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 1996; 276: 1480-6.

205. Herbst MA. Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1035-9.
206. Pennison EH, Egerman RS. Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1118-21.
207. Maresh M. Diabetes in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 103-7.
208. Miller EH. Metabolic management of diabetes in pregnancy. *Semin Perinatol* 1994; 18: 414-31.
209. Bo S, Menato G, Botto C, Cotrino I, Bardelli C, Gambino R, et al. Mild gestational hyperglycemia and the metabolic syndrome in later life. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4: 113-21.
210. Kim C., Berger D.K., Chamany S., Recurrence of Gestational Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 2007; 30:1314-19
211. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1038-42.
212. Norman RJ., Masters L., Milner CR., Wang JX., Davies MJ., Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome, *Human reproduction*, vol. 16, no.9, pp. 1995 – 1998, 2001
213. Fallucca F., Dalfrà` M.G., Sciuillo E., Masin M., Buongiorno A.M., Napoli A., Fedele D., Lapolla A., Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and b3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy, *Metabolism Clinical and Experimental* 55, 2006 1451– 1456).
214. Lo J C., Seth L., Gabriel J. Jingrong Yang, Yvonne M. Ferrara A., Increased Prevalence Of Gestational Diabetes Mellitus Among Women With Diagnosed Polycystic Ovary Syndrome., *Diabetes Care* vol.29 no.8, 2006, pp. 1915-17
215. Kashanian M. , Fazy Z. ,Pirak A., Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome, *diabetes research and clinical practice* 80, 2008, 289-292.

216. S. Bjercke, P.O. Dale, T. Tanbo, R. Storeng, G. Ertzeid, T. Abyholm, Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome, *Gynecol. Obstet. Invest.* 54 (2) 2002, 94–98.
217. B. Vollenhoven, S. Claric, G. Kovacs, H. Burger, D. Healy, Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 40 (February (1)) 2000, 54–58.
218. S. Weerakiet, C. Srisombut, A. Rojanasakul, P. Panburana, A. Thakkinstian, Y. Herabutya, Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic Ovary syndrome, *Gynecol. Endocrinol.* 19 (September (3)) 2004, 134–140