T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GESTASYONEL DİYABETİN TRİMETİLAMİN-N-OKSİT VE AYRIŞTIRICI PROTEİN-1 İLE İLİŞKİSİ

Sara ÇIBIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV

KONYA-2023

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GESTASYONEL DİYABETİN TRİMETİLAMİN-N-OKSİT VE AYRIŞTIRICI PROTEİN-1 İLE İLİŞKİSİ

Sara ÇIBIK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 21202010 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2023

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden ve tecrübelerinden faydalandığım, her daim yol gösteren, yönlendiren ve destekleyen; yıllarca usanmadan dertlerimi dinleyen, vazgeçmek istediğimde beni cesaretlendiren, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Hüsamettin VATANSEV'e,

Tez çalışmalarımı yaparken bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Fikret AKYÜREK'e, destek ve yardımları için her daim kapılarını çaldığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ali ÜNLÜ, Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA, Prof. Dr. Bahadır ÖZTÜRK, Prof. Dr. Sedat ABUŞOĞLU, Prof. Dr. Esma MENEVŞE ve Prof. Dr. Fatma Hümeyra YERLİKAYA AYDEMİR hocalarıma,

Destek, bilgi ve tecrübeleri ile çalışmama büyük katkıları olan çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Muslu Kazım KÖREZ'e,

Tecrübe, bilgi ve emeklerini esirgemeyip daima yol gösteren ve kapılarını her daim bana açık tutan başta Oğuzhan TOK olmak üzere Selçuk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Bölümü'ne,

Her anımda yanımda olup, koşulsuz sevgilerini ve maddi manevi desteklerini her zaman hissettirerek beni bugünlere getiren, varlıklarından güç aldığım canım annem Süheyla ÇIBIK, canım babam Hasan ÇIBIK ve biricik kardeşim Abdullah ÇIBIK'a,

Dostlukları, tez çalışmamdaki yardım ve destekleri için çok değerli arkadaşlarım Öğr. Gör. Fatma ŞENGÜL, Arş. Gör. Menekşe KUZU, Firdevs SAK ve Esranur TURGUT'a,

İş yerinde, İstanbul'da her türlü destek, yardım ve fedakarlığı sağlayan ve bir an olsun yalnız hissettirmeyen çok değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Merve Nur AKSAKAL ve Arş. Gör. İpek ÇORUHLU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **v**

ÖZET ..... **viii**

SUMMARY ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Diabetes Mellitus 2

1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus 4

1.2.1. Epidemiyolojisi 4

1.2.2. Etiyolojisi 5

1.2.3. Risk Faktörleri 6

1.2.4. Komplikasyonları 7

1.2.5. Tanı 9

1.2.6. Tedavi 12

1.2.7. Glisemik Hedefler 14

1.3. Trimetilamin-N-Oksit (TMAO) 16

1.3.1. TMAO Metabolizması 17

1.3.2. TMAO ve GDM 20

1.4. Kahverengi Yağ Dokusu 22

1.4.1. Kahverengi, Beyaz ve Bej Adipositler 23

1.4.2. UCP-1 27

1.4.3. Kahverengi ve Bej Yağın Fonksiyonları 28

1.4.4. Kahverengi Yağ Dokusu ve Diyabet 30

2. GEREÇ VE YÖNTEM **32**

2.1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarım 32

2.2. Örneklem Seçimi ve Veri Toplanması 32

2.3. GDM Vaka Tanımı 33

2.4. Kontrol Grubu Seçimi ve Eşleştirme 33

2.5. Serum TMAO Konsantrasyonlarının Ölçümü 33
2.6. Serum UCP-1 Konsantrasyonlarının Ölçümü 34
2.7. İstatistiksel Analiz 35
3. BULGULAR 36
4. TARTIŞMA 44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
6. KAYNAKLAR 54
7. EKLER 63
EK-A: ETİK KURUL KARARI 63
EK-B: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 64
EK-C: DEMOGRAFİK BİLGİ ANKETİ 67
8. TURNİTİN RAPORU 68
9. ÖZGEÇMİŞ 70

SİMGELER VE KISALTMALAR

18 FDG-PET/CT **:** 18-2-Floro-D-2-Deoksi-D-Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

ACOG **:** The American College of Obstetricians and Gynecologists

ADA **:** American Diabetes Association

ALT **:** Alanin Aminotranferaz

AST **:** Aspartat Aminotranferaz

ATP **:** Adenozin Trifosfat

BKİ **:** Beden Kitle İndeksi

BYD **:** Beyaz Yağ Dokusu

C/EBP **:** CCAAT/Enhancer Binding Protein

CIDEA **:** Cell Death Inducing DFFA Like Effector A

CITED1 **:** Cbp/P300 Interacting Transactivator With Glu/Asp Rich Carboxy-Terminal Domain 1

d9-TMAO **:** Döteryumlu Trimetilamin-N-oksit

DM **:** Diabetes Mellitus

DMA **:** Dimetilamin

DRI **:** Dietary Reference Intakes

ELISA **:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

EPSTI1 **:** Epithelial Stromal Interaction 1

ER : Endoplazmik Retikulum

FMO3 : Flavin Monooksijenaz-3

GDM **:** Gestasyonel Diabetes Mellitus

HAPO **:** Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

HDL **:** High-Density Lipoprotein

HOMA-IR **:** Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HPLC **:** High-Performance Liquid Chromatography

HRP **:** Human Resource Planning

IADPSG **:** The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

IDF **:** International Diabetes Federation

IRS-1 **:** İnsulin Reseptör Substrat Protein 1

KYD **:** Kahverengi Yağ Dokusu

LC-MS/MS **:** Liquid Chromatography - Mass Spectrometry / Mass Spectrometry

LDL **:** Low-Density Lipoprotein

LHx8 **:** LIM Homeobox 8

Myf5 **:** Miyojenik Faktör 5

NDDG **:** National Diabetes Data Group

NIH **:** National Institutes of Health

NRG4 **:** Neuregulin-4

OGTT **:** Oral Glukoz Tolerans Testi

Pgc1a :Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator

PIGF **:** Plasental Büyüme Faktörü

PPARy **:** Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor-γ

Prdm16 **:** PR Domain-Containing 16

RPM **:** Revolutions per minute

T1DM **:** Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM **:** Tip 2 Diabetes Mellitus

Tbx1 **:** T-Box Transcription Factor 1

TG **:** Trigliserit

TMA **:** Trimetilamin

TMA_R : TMA dönüşüm oranı

TMAO **:** Trimetilamin-N-Oksit

$TMAO_R$: TMAO dönüşüm oranı

Tmem26 **:** Transmembrane Protein 26

TSH **:** Tiroid Uyarıcı Hormon

UCP-1 **:** Uncoupling Protein-1

ZIC1 **:** Zinc Finger Protein Of Cerebellum 1

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Gestasyonel Diyabetin Trimetilamin-N-Oksit ve Ayrıştırıcı Protein-1 ile İlişkisi

Sara Çıbık

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2022

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM); gebelik esnasında başlayan veya ilk kez gebelikte tespit edilen, anne ve bebekte ciddi komplikasyonlara yol açan ve prevalansı oldukça yüksek olan herhangi bir düzeydeki glukoz tolerans bozukluğudur. GDM patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin yer aldığı bilinse de altta yatan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Trimetilamin-N-oksit (TMAO); diyetle hazır olarak alınabildiği gibi başta kolin olmak üzere çeşitli diyet öncüllerinden bağırsak mikrobiyotasının etkisi ile sentezlenen Trimetilamin'in (TMA) karaciğerde okside edilmesi ile elde edilen kısa zincirli bir amindir. Yüksek TMAO seviyeleri ile başta kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet olmak üzere birçok hastalık gelişim riski arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilse de bu ilişkinin neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Ayrıştırıcı Protein-1 (UCP-1), kahverengi ve bej yağ dokularının termojenik aktiviteleri için işaret olarak kabul edilen bir proteindir. Kahverengi adipositlerin aktivasyonu ile UCP-1 miktarı artar ve kahverengi yağ dokusuna glukoz alımı uyarılır. Böylece insülin duyarlılığında artış, kan glukozunda ise azalma meydana gelir. İnsanlarda kahverengi yağ dokusunun aktifliği ile GDM riski arasındaki ilişki ortaya konmalıdır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız, TMAO ve UCP-1 ile GDM gelişimi arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Buna göre Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve gönüllü olmayı kabul eden 6-12 haftalık gebeler, 24-28. haftalarda yapılan oral glukoz tolerans testine (OGTT) kadar takip edilmiş ve bu iki aşamadaki serumlarından TMAO ve UCP-1 analizleri yapılmış, elde edilen değerler karşılaştırılmıştır. 30 GDM'li birey ve benzer yaş ve beden kitle indeksine (BKİ) sahip 30 sağlıklı gebe kontrol olarak seçilmiştir. Gruplar kendi aralarında ve kendi içlerinde gebelik dönemine göre kıyaslanmıştır. Serum TMAO düzeyleri bakımından hem gruplar arasında hem de grup içlerinde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. GDM grubu hem 6-12. haftalarda hem de 24-28. haftalarda kontrol grubuna göre daha yüksek serum TMAO düzeyleri göstermiştir. 24-28. haftalarda GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük serum UCP-1 düzeyleri bulunmuştur. Hem hasta hem de kontrol grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir. Yapılan analizlerde ilk trimesterde serum TMAO ölçümünün ilerde GDM geliştirme riski için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği ancak UCP-1'in bu amaçla kullanılamayacağı sonucuna varılmıştır. GDM ile TMAO ve UCP-1 ilişkisinin aydınlatılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ayrıştırıcı Protein-1; Gestasyonel Diabetes Mellitus; Kahverengi Yağ Dokusu; Trimetilamin-N-Oksit

SUMMARY

REPUBLIC OF TURKEY

SELÇUK UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Relationship of Gestational Diabetes with Trimethylamine-N-Oxide and Uncoupling Protein-1

Sara Çıbık

Department of Medical Biochemistry

MASTER THESIS / KONYA-2022

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is characterized as any level of glucose tolerance disorder that starts during pregnancy or is detected for the first-time during pregnancy, causes serious complications in the mother and baby, and has a very high prevalence. Although it is known that genetic and environmental factors are involved in the pathogenesis of GDM, the underlying mechanisms have not yet been fully elucidated. Trimethylamine-N-oxide (TMAO); is a short-chain amine obtained by oxidizing Trimethylamine (TMA), which is synthesized by the effect of intestinal microbiota from various dietary precursors, especially choline, as it can be supplied with the diet. Although it has been reported that there exists a positive relationship between high TMAO levels and the risk of developing many diseases, especially cardiovascular diseases and diabetes, it remains unclear whether this relationship is a cause-effect relationship. Uncoupling Protein-1 (UCP-1) is a protein accepted as a marker for thermogenic activities of brown and beige adipose tissues. Activation of brown adipocytes increases the amount of UCP-1 and stimulates glucose uptake into brown adipose tissue in addition an increase in insulin sensitivity and a decrease in blood glucose occurs. The relationship between the activity of brown adipose tissue and the risk of GDM in humans should be clarified. In line with this information, our study was conducted to determine whether there is a relationship between TMAO and GDM and between UCP-1 and GDM. For this purpose, 6-12 weeks pregnant women who applied to Selcuk University Medical Faculty Hospital Gynecology and Obstetrics Polyclinic and agreed to volunteer were followed up to the oral glucose tolerance test (OGTT) performed at 24-28 weeks and TMAO and UCP-1 analysis were examined in the serum and the obtained values were compared. 30 individuals with GDM and 30 healthy pregnant women with similar age and body mass index (BMI) values were selected as controls. The groups were compared among themselves, and each group was compared according to their gestational period. Significant differences were observed in serum TMAO levels both between groups and by gestational age within the groups. GDM group showed both weeks 6-12 and 24-28 higher serum TMAO levels compared to the control group. In weeks 24-28, lower serum UCP-1 levels were found-observed in the GDM group compared to the control group. Higher UCP-1 levels were observed in both the patient and control groups, at weeks 24-28 compared to weeks 6-12. According to analyzes, it was concluded that serum TMAO measurement in the first trimester can be used as a prediagnostic biomarker for the determination of the risk of developing GDM in the future, but UCP-1 cannot be used for this purpose. More studies are needed to elucidate the relationship between TMAO and GDM and UCP-1 and GDM.

Keywords: Brown Adipose Tissue; Gestational Diabetes Mellitus; Trimethylamine-N-Oxide; Uncoupling Protein-1

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM); insülinin salgılanmasında, etki mekanizmasında veya bunların her ikisinde de meydana gelen bozukluklar sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ise gebelik esnasında başlayan ya da ilk kez gebelikte tespit edilen glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmıştır. Dünya genelinde tüm gebelerin yaklaşık olarak %7'sini (tanıda kullanılan test ve popülasyona göre değişmekle birlikte %1 ila %14 arası) etkilediği ve her yıl yaklaşık olarak 200.000 vaka ile sonuçlandığı bildirilmiştir (ADA 2014). Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 raporuna göre Türkiye'de gestasyonel diyabet insidansı %9,5 olarak bildirilmiştir (IDF 2021). Gestasyonel diyabet, anne ve bebekte birçok komplikasyona yol açabilir. GDM tanısı almış kadınlarda eklampsi ve erken doğum riski artmaktadır. GDM'li bir anneden meydana gelen bebekte ise makrozomi, sarılık, çeşitli malformasyon ve ölü doğum riski GDM'li olmayan anneden meydana gelen bir bebeğe göre daha fazladır. Anne ve bebekte oluşabilen bu komplikasyonların yanında gestasyonel diyabetin ülkemiz ve dünya ekonomisi için büyük bir sorun olduğu da ortadadır.

Trimetilamin (TMA), çürümüş balıkların karakteristik kokusuna sahip, uçucu özellikte ve kısa zincirli alifatik bir amindir. Vücuda balık gibi TMA içeriği yüksek besinlerle hazır olarak alınabilir ya da bağırsak lümeninde bulunan bakteriler tarafından kolin, betain ve L-karnitin gibi çeşitli diyet öncüllerinden sentezlenir ve daha sonra karaciğerde flavin monooksijenaz-3 (FMO3) enzimi aracılığı ile Trimetilamin-N- Oksit (TMAO) formuna oksitlenir (Ufnal ve ark 2015). Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar ile, artan serum TMAO seviyeleri ile insülin direnci ve tip 2 diabetes mellitus (T2DM) geliştirme riski arasında pozitif bir korelasyon ortaya konulmaktadır. Diyet TMAO, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde hepatik insülin sinyal iletimini engellemiş, bozulmuş glukoz toleransını şiddetlendirmiş ve yağ dokusu inflamasyonunu artırmıştır (Gao ve ark 2014). Bunlara ek olarak TMA'yı TMAO'ya indirgeyen enzim olan FMO3'ün rat modellerindeki inhibisyonu ile TMAO üretimi azalmış ve plazma glukoz seviyeleri düşmüştür (Shih ve ark 2015).

TMAO ile plazma glukoz seviyeleri ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon olduğu birçok çalışma ile ortaya konsa da bunun altında yatan

mekanizmalar insanlarda henüz aydınlatılabilmiş değildir. TMAO'nun, artmış plazma glukozu ve tip 2 diyabete sebep olan bir etken mi yoksa bu gibi metabolik bozukluklar sonucu seviyeleri yükselen belirteçlerden biri mi olduğu kapsamlı çalışmalar ile ortaya konulmalıdır.

Kahverengi yağ dokusu (KYD), küçük memelilerin vücut çekirdek sıcaklığını titremeden soğuk ortam sıcaklıklarında sabit tutmasını sağlayan termojenik bir dokudur. Beyaz yağ dokusundan (BYD) belirgin şekilde farklıdır. Beyaz adipositler esas olarak tek bir büyük lipid damlacığından oluşur ve yalnızca birkaç mitokondriye sahipken, kahverengi adipositler hücre başına birden çok lipid damlacıkları içerir ve mitokondri ile paketlenir. Kahverengi yağ dokusu, sempatik sinir sistemi (SSS) tarafından yoğun bir şekilde innerve edilir ve yüksek oranda vaskülarizedir (Shapira ve Seale 2019). Yüksek mitokondrial Uncoupling Protein-1 (UCP-1) ekspresyonuna sahip KYD'de UCP-1'in ifadesi ile hücrelerin metabolik enerjiyi kullanarak ısı üretmesi sağlanır. Kahverengi yağ dokusunun termojenik enerjisi esas olarak yağ asitlerinin β-oksidasyonundan gelirken, enerjinin sadece küçük bir kısmı glukoz metabolizmasından gelir. Bununla birlikte kahverengi yağ dokusu metabolik olarak aktif diğer dokularla karşılaştırıldığında aktivasyondan sonra yüksek bir glukoz alım oranına sahip olduğundan, in vivo glukoz homeostazı üzerinde önemli bir etkisi vardır (Loyd ve Obici 2014). Kahverengi adipositlerin aktivasyonu glukoz alımını, yağ asidi oksidasyonunu ve lipolizi artırır, bu da insülin duyarlılığının artması ve kan glukozu, kan lipidleri ve yağ kütlesinde azalma ile sonuçlanır (Desjardins ve Steinberg 2018). Aktive edilmiş kahverengi yağ dokusunun glukoz ve lipidi alıp kullanabildiği; böylece beta hücre fonksiyonunu iyileştirebildiği ve pankreas beta hücrelerinden insülin salgılanması talebini azalttığı bulunmuştur (Singh ve ark 2018). Aktif kahverengi yağ dokusunun varlığı ile gestasyonel diyabet geliştirme riski arasında bir ilişki olup olmadığı kapsamlı bir şekilde incelenmelidir.

1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus insülinin sekresyonunda, etkisinde ya da her ikisinden kaynaklanan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki bozulmalar ile birlikte kronik hiperglisemi ile karakterize edilen, çoklu etiyolojiye sahip metabolik bir bozukluktur (Alberti ve Zimmet 1998). Diyabette görülen hiperglisemi özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere birçok organda uzun

süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizlik ile ilişkilidir. Diyabetin gelişiminde pankreas ß hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanan insülin yetersizliğinden insülinin etkisine karşı oluşan dirence kadar birçok patojenik süreç rol oynamaktadır. Diyabette gelişen karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki bozuklukların temeli insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir. Bu yetersiz etki; azalmış insülin sekresyonundan ve/veya çeşitli hormonal mekanizmalarla insüline karşı azalmış doku tepkisinden kaynaklanmaktadır. Poliüri, polidipsi, polifajiye eşlik eden belirgin kilo kaybı belirgin hipergliseminin belirli semptomlarından bazılarıdır. Kontrol altına alınmayan hipergliseminin akut ve hayatı tehlikeye atan semptomları ise ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar sendromdur. Nöropati, nefropati, retinopati ve ayak ülseri ise kontrol altına alınmayan diyabetin kronik semptomlarından bazılarıdır. DM etiyolojik olarak T1DM, T2DM, GDM ve diğer spesifik diyabet türleri olmak üzere 4 temel gruba ayrılmaktadır (ADA 2014). Diabetes Mellitus sınıflaması Tablo 1.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 1.1. Diabetes Mellitus Sınıflaması (ADA 2014)

1) Tip 1 Diabetes Mellitus
   - ß hücre hasarı kaynaklı mutlak insülin eksikliği mevcuttur.
2) Tip 2 Diabetes Mellitus
   - Pankreastan yeterli insülin salgılanamaması veya salgılanan insülinin yeterli şekilde kullanılamaması durumudur.
3) Diğer Spesifik Tipler
   a. ß hücre genetik kusurları
   b. İnsülin etkisinde genetik kusurlar
   c. Ekzokrin pankreas hastalıkları
   d. Endokrinopatiler
   e. İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet
   f. Enfeksiyonlar
   g. İmmün aracılı diyabetin nadir görülen formları
   h. Diyabetle ilişkilendirilebilen diğer genetik sendromlar
4) Gestasyonel Diabetes Mellitus
   - İlk kez gebelik esnasında fark edilen glukoz intoleransıdır.

1.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik esnasında başlayan ya da ilk kez fark edilen çeşitli derecelerdeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (ADA 2014). Gestasyonel diyabetin gebelik kaynaklı artmış insülin direncine yanıt olarak pankreastan yeterli miktarda insülin üretilemeyen durumlarda ortaya çıktığı düşünülmektedir (Liu ve ark 2021).

Normal gebelik sürecine ek olarak, gebelik ortasında başlayan ve üçüncü trimestere kadar tip 2 diyabette görülen seviyelere kadar ilerleyen insülin direnci eşlik etmektedir. Bunun sebebinin artan maternal yağlanma ve plasentadan salgılanan hormonlar olduğu düşünülmektedir. Doğum sonrası hızla azalan insülin direnci, bunun plasenta kaynaklı hormonlar ile ilişkili olduğunu kanıtlar niteliktedir. Gestasyonel diyabetli bazı kadınların hiperglisemisi, onlara gebelik dışında da diyabet tanısı konabilecek aralıktadır. Geri kalan kadınlarda ise gebelikle sınırlı, kronik ve stabil veya diyabete ilerleyici glukoz intoleransı olabilir. Uzun süreli çalışmalar ile, gestasyonel diyabet geliştiren bazı kadınların gebelik sonrası ilk 10 yıl içerisinde tip 2 diyabet tanısı aldıkları ortaya konulmuştur. Doğum sonrası ilk birkaç ayda diyabet geliştirme insidansı yaklaşık olarak %10, yaşamlarının ileriki yıllarında diyabet geliştirme olasılıkları ise yaklaşık %70'tir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu 2021). Bu sebeple bu kadınlara, doğumdan hemen sonra ve hayatlarının geri kalanında periyodik olarak glukoz tarama testleri yapılması önerilmektedir (Buchanan ve ark 2007).

1.2.1. Epidemiyolojisi

GDM prevalansı, popülasyonun özelliklerine ve kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişmektedir. 2021 yılında 47 ülkeden 58 çalışmanın dahil edildiği bir araştırmaya göre; canlı doğumlarda kadınların %16,7'sinin (21,1 milyon) gebeliklerinde hiperglisemi yaşadığı tespit edilmiştir. Bunların %10,6'sı gebelik öncesinde teşhis edilmiş diyabete (tip 1 veya tip 2) sahipken %80,3'üne gestasyonel diyabet tanısı konulmuştur. %9,1'inde ise ilk kez gebelik esnasında diyabet (tip 1 veya tip 2) saptanmıştır. Ülkemizde 2021 yılında gestasyonel diyabet prevalansı %9,5; hiperglisemiden etkilenen canlı doğum sayısı ise 889,526 olarak yayımlanmıştır (IDF 2021). Amerikan Diyabet Derneği'nin (ADA) raporunda ise gestasyonel diyabet

prevalansının obeziteye paralel olarak Amerika'da arttığı belirtilmiştir (ADA 2020). 2010'dan önce Birleşik Krallık ve İrlanda'da yapılan kohort çalışmaları sonucunda tüm gebeliklerin yaklaşık %1'i ila %4'ünün GDM'den etkilendiği belirlenmiştir. Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) Çalışması'nda daha sıkı tanı kriterleri uygulandığında ise, çalışmaya katılan 15 merkezde GDM prevalansının %9 ila %26 (ortalama %18) arasında değişmekte olduğu sonucuna varılmıştır (Johns ve ark 2018). 2013 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), prevalansı tahmin etmek amacıyla dünya çapında 34 ülkede bir çalışma yapmış ve bu çalışma sonucunda GDM insidansı en yüksek bölge Güneydoğu Asya (%20,9); en düşük bölgeler ise Karayipler ve Kuzey Amerika (%9,9) olarak saptanmıştır. Çin'deki insidans ise yaklaşık %5-10'dur (Linnenkamp ve ark 2014).

1.2.2. Etiyolojisi

Gelişmekte olan fetüse besin tedarikini sağlamak ve devam ettirmek için gebelikte glukoz metabolizmasında çeşitli değişiklikler meydana gelir. Sağlıklı, zayıf kadınlarda yapılan çalışmada, gebeliğin üçüncü trimesterinde gebelik öncesine kıyasla insülin duyarlılığının %56 azaldığı ve endojen glukoz üretiminin %30 arttığı gösterilmiştir. Normal glukoz metabolizmasına sahip kadınlarda, pankreas ß hücreleri artan glukoza yanıt olarak insülin üretimini artırarak normal kan glukoz seviyelerinin korunmasına izin verir. Gebelikte meydana gelen bu insülin direnci, doğum sonrasını takiben hızla düzelmeye başlar, bu da plasental faktörlerin bu duruma aracılık ettiğini düşündürür (Johns ve ark 2018). Ek olarak adipoz dokudan salgılanan adipositokinler (adiponektin, leptin vb.) de insülin direncinde rol oynamaktadır (Zhang ve ark 2018).

Gestasyonel diyabet pankreas ß hücrelerinin, gebeliğin artan insülin gereksinimine yeterince yanıt verememesi sonucu çeşitli derecelerde meydana gelen hiperglisemi ile karakterize edilir. İnsülin direnci ve insülinin kusurlu sekresyonunun patofizyolojisi, T2DM'dekine benzerdir. Gebelik öncesinde normal glukoz toleransı olup geç gebelikte gestasyonel diyabet geliştiren kadınlar, normal glukoz toleransı olanlara göre subklinik metabolik disfonksiyona sahiptir. Bu metabolik disfonksiyon sonucu; insülin yanıtı bozulur, insülin infüzyonu sırasında hepatik glukoz üretiminin baskılanması azalır, insülin ile uyarılan glukozun iskelet kasına alınması baskılanır yani periferik insülin direnci meydana gelir. Normal glukoz toleranslı gebelikte meydana gelen insülin direnci; reseptör sorası insülin sinyalleme kaskadında özellikle

İnsulin Reseptör Substrat Protein 1'in (IRS-1) tirozin fosforilasyonuna uğramasındaki azalma ile ilişkilidir. Normal glukoz metabolizmasına sahip kadınlarda bu durum doğum sonrası tersine döner (Catalano 2014).

Günümüzde GDM'nin oluşumunda genetik yatkınlığın yanında inflamatuar sitokinler, adipokinler ve obezite gibi çeşitli risk faktörlerinin olduğu kabul görmektedir. Çeşitli kanıtlar, GDM prevalansının 1990'dan sonra arttığını ortaya koymaktadır. Bu artış, gebelik öncesi obezite prevalansının artmasıyla (1993–1994 ve 2002–2003 arasında %69,3'lük bir artış) ve genel popülasyondaki T2DM artışıyla (1994'ten 2002'ye kadar % 48,8'lik bir artış) eş zamanlıdır (Kim S ve ark 2010).

1.2.3. Risk Faktörleri

GDM ile ilişkili risk faktörleri çevresel ya da genetik olabilir. Bu risk faktörleri gebelik öncesinde var olabildiği gibi gebelik esnasında da gelişebilmektedir.

Makrozomi terimi doğum ağırlığı 4000-4500 gramdan daha fazla olan yenidoğanı tanımlamak için kullanılmaktadır. Dünya çapındaki bebeklerin %3 ila %15'i bu durumdan etkilenmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, makrozomik bebek doğurmayı T2DM için risk faktörü olarak kabul etmektedir (Ghassibe-Sabbagh ve ark 2019).

GDM; ileri yaş, ailede diyabet öyküsü ve diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik köken gibi T2DM ile ortak birçok değiştirilemeyen risk faktörüne sahiptir. Bu genetik ve çevresel risk faktörlerinin katkısı, GDM'nin altında yatan karmaşık mekanizmaların potansiyelleri açısından büyük önem arz etmektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da yapılan 20 kohort çalışmasından elde edilen meta-analizde, normal vücut yapısına sahip kadınlarla karşılaştırıldıklarında fazla kilolu, obez ve morbid obez kadınların GDM geliştirme riskinin sırasıyla yaklaşık iki, dört ve sekiz kat daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir (Johns ve ark 2018).

GDM risk faktörleri Tablo 1.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 1.2. GDM Risk Faktörleri (Berger ve ark 2002)

- Gestasyonel diyabet ya da glukoz intoleransı öyküsü
- Ailede diyabet öyküsü
- Önceki gebelikte makrozomi (>4000 g)
- Önceki gebelikte açıklanamayan ölü doğum
- Önceki neonatal hipoglisemi, hipokalsemi veya hiperbilirubinemi
- İleri anne yaşı
- Obezite
- Polihidramnios
- Gebelikte tekrarlanan glikozüri
- Önceki gebelikte annenin fazla kilo almış olması
- Irk
- Polikistik over sendromu

1.2.4. Komplikasyonları

GDM'de görülen ve kontrol altına alınmayan hiperglisemi, anne ve fetüste birçok olumsuzluklara yol açabilir.

Fetal Komplikasyonlar

GDM'li anneden doğan yenidoğanlar; makrozomi, doğum travması, erken doğum, omuz distosisi, solunum sıkıntısı, hipoglisemi, hiperglisemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, hiperbilirubinemi ve majör konjenital anomaliler gibi birçok acil komplikasyon riski altındadır. Bunlara ek olarak termde intrauterin ölümler ve hatta ölü doğumlar meydana gelebilir (Arshad ve ark 2014, Johns ve ark 2018).

Tedavi edilmemiş GDM esnasında anormal glukoz metabolizmasına maruz kalan çocukların insülin duyarlılığı ve ß hücre kompanzasyonu azalmıştır ve ileride bozulmuş glukoz metabolizmasına sahip olmaları daha olasıdır (ADA 2020). Gebe kadınların annelerinin de doğum verilerine erişilen bir çalışmada; gestasyonel diyabetli bir anneden dünyaya gelen bir kız çocuğunun ileride ilk gebeliğinde gestasyonel diyabet geliştirme riski, sağlıklı bir anneden dünyaya gelen bir kız çocuğuna göre 3 kat daha fazla bulunmuştur (Innes ve ark 2002).

Fetal makrozominin, fetal hiperinsülineminin büyümeyi teşvik edici aktivitesinin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Aşırı büyüme, deri altında fazla yağ depolanmasına ve geniş omuzlara sebebiyet verir, bu da bebeği doğum esnasında omuz distosisine yatkın hale getirmektedir. Prematüre doğan bebeklerin respiratuvar distres sendromu ve diğer prematüre sorunları geliştirmesi daha olasıdır. Bu tür sorunlar bebeğin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yakından takip edilmesini gerektirir (Coustan 2013).

GDM'nin artmış perinatal ölüm riski ile ilişkili olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. 2012'de Fransa'da yapılan bir kohort çalışması; GDM'li anneden zamanında (37. Hafta veya daha sonrası) doğan bebeklerde sağlıklı anneden meydana gelen bebeklere göre perinatal ölüm riskinin %30 arttığını göstermiştir. GDM ile konjenital anomaliler arasındaki ilişki konusunda da birtakım şüpheler mevcuttur. Çok sayıda kanıt, pregestasyonel diyabet ile konjenital malformasyon risk artışı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir; bunu da hipergliseminin gebeliğin ilk 8 haftasında (GDM teşhisi konmadan önce) embriyogenez üzerindeki etkisine dayandırmaktadır (Johns ve ark 2018).

GDM'li bir anneden meydana gelen yenidoğanın bulaşıcı hastalık atakları riski 3,98 kat daha fazladır, ayrıca sağlıklı bir anneden meydana gelen yenidoğana göre serum çinko düzeyi 0,18 μg/ml daha düşük, serum D vitamini düzeyi ise 1,85 ng/ml daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebinin mikro besin ögelerinin üçüncü trimesterden sonra fetüse aktarılması ve GDM'li grupta erken doğum oranının fazla olması sebebiyle bu besin ögeleri bakımından yetersiz kalmaları olarak düşünülmektedir (Feleke ve ark 2022).

Maternal Komplikasyonlar

GDM'li kadınlarda gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, polihidramnios, sezaryen doğum ve omuz distosisi dahil olmak üzere çoklu ciddi perinatal komplikasyon riskleri artar. 18 çalışmanın meta-analizinde, GDM'li bir kadının bir sonraki gebeliğinde GDM'nin nüks etme olasılığı yaklaşık %48 olarak tahmin edilmiştir. Başka bir çalışmada, gebeliklerinde GDM geliştiren kadınların yaşamlarının ileriki dönemlerinde T2DM geliştirme riski, gebelikte normal glukoz toleransı olan kadınlara göre 7 kat fazla bulunmuştur. T2DM geliştiren ve doğum

yapmış her 3 kadından 1'inin gebelik döneminde GDM geliştirdiği belirtilmiştir (Johns ve ark 2018).

Sezaryen doğum yapmış GDM'li ve sağlıklı kadınlar karşılaştırıldığında, GDM'li kadınların yara enfeksiyonu gerçekleştirme riskinin 2 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (Feleke ve ark 2018).

GDM'nin maternal ve fetal/neonatal komplikasyonları Tablo 1.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 1.3. GDM'nin Fetal ve Maternal Komplikasyonları

Maternal Komplikasyonlar	**Fetal/Neonatal Komplikasyonlar**
• Preeklampsi • T2DM'e yatkınlık • Düşük riski • Enfeksiyon riski • Hipoglisemi • Ketoasidoz	• Omuz distosisi • Erken doğum • Makrozomi • Fetal kayıp • Fetal gelişim geriliği riski • T2DM'e yatkınlık • Polihidramnios • Konjenital anomaliler • Preterm doğum • Perinatal ölüm riski • Doğum travması

1.2.5. Tanı

1882 gibi erken bir tarihte J. Matthews Duncan diyabetin, gebelik esnasında ortaya çıkıp gebelik sona erdikten sonra ortadan kaybolduğunu gözlemlemiştir. WPU Jackson 1950'lerde diyabetli gebelerde preterm ve ölü doğum ile fetal makrozomi riskinin diyabetli olmayan gebelere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Elsie Reed Carrington ve arkadaşları ise 1957'de ilk kez 'gebelik diyabeti' teriminden bahsetmiştir. ABD'de o dönemde diyabet tanısı 100 gram, 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konmaktaydı. O'Sullivan ve Mahan, bu testlerdeki eşik

değerlerin gebelik esnasında değiştiğini fark edip büyük çaplı bir çalışma sonucunda yeni eşik değerler belirlemişlerdir (O'Sullivan ve Mahan 1964). 1970'lerde kullanılmaya başlanan bu eşik değerlere tam kan analizinin sonuçlarından bakılmaktaydı. O dönemde çoğu laboratuvar serum ve plazma analizine geçtiğinden dolayı Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) 1979'da yeni türetilmiş eşikler önerdi. Ardından 1982'de O'Sullivan ve Mahan, eski değerleri türeterek yeni eşik değerler yayınlamışlardır. Sonuç olarak her ikisi de O'Sullivan ve Mahan kriterlerinden türetilen 2 set eşik genellikle "NDDG" ve "Carpenter ve Coustan" (C&C) kriterleri olarak adlandırılır. Her ikisi de Amerikan Obstetrisyenleri ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarafından kabul edilebilir bulunmuştur ve hala makul alternatifler olarak tavsiye edilmektedir (Carpenter and Coustan 1982, National Diabetes Data Group 1979).

Günümüzde GDM teşhisi aşağıdaki iki stratejiden biri ile gerçekleştirilmektedir;

1. IADPSG (Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği) kriterlerinden türetilen ve tek adımlı bir strateji olan 75 gramlık OGTT (Metzger 2010)
2. O'Sullivan kriterlerinin Carpenter & Coustan tarafından yorumlanmasına dayanan ve 50 gramlık glukoz yüklemesindeki pozitif sonucu takiben 100 gramlık OGTT'yi kapsayan daha eski yaklaşım (Van Dorsten ve ark 2013)

Tablo 1.4. GDM Tanı Stratejileri

Tek Adımlı Strateji
Daha önce diyabet tanısı almamış kadınlara gebeliğin 24-28. haftalarında, yaklaşık 8 saatlik açlığın ardından 1 ve 2. saatlerde plazma glukoz ölçümünü içeren 75 gramlık OGTT gerçekleştirilir. GDM tanısı aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılandığında veya aşıldığında konulur; • Açlık: 92 mg/dL (5,1 mmol/L) • 1. saat: 180 mg/dL (10,0 mmol/L) • 2. saat: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)
İki Adımlı Strateji
Daha önce diyabet tanısı almamış kadınlara gebeliğin 24-28. Haftalarında açlık olmadan 1. Saat plazma glukoz ölçümünü içeren 50 gramlık OGTT gerçekleştirilir. Yüklemeden 1 saat sonra ölçülen glukoz düzeyinin ≥130 mg/dL (≥7.2 mmol/L) olması durumunda 100 gramlık OGTT istemi yapılır. 100 gramlık OGTT hasta açken yapılmalıdır. Açlık, 1. saat, 2. saat ve 3. saat olmak üzere dört ayrı glukoz analizinin yapıldığı testte GDM tanısı aşağıdaki değerlerden en az 2 tanesi karşılandığında veya aşıldığında konmaktadır; • Açlık: 95 mg/dL (5.3 mmol/L) • 1 saat: 180 mg/dL (10,0 mmol/L) • 2 saat: 155 mg/dL (8,6 mmol/L) • 3 saat: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

Tek Adımlı Strateji

IADPSG, GDM için tanısal kesim noktalarını HAPO çalışmasına katılan 24-28. gebelik haftasındaki kadınların 75 gramlık OGTT sonucunda ortalama açlık, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz düzeylerinin 1,75 katı olarak tanımlamıştır. Bu stratejinin GDM prevalansını artıracağı tahmin edilmekteydi (%5-6'dan %15-20'ye). Çünkü tanıyı koymak için yalnızca bir değerin karşılanması ya da aşılması yetmektedir. Pek çok bölgesel çalışma, IADPSG kriterlerini uygulamanın GDM prevalansında meydana getirdiği etkiyi incelemiş ve ortalama 1 ila 3 katlık bir artış meydana gelmiştir. Bu artışın maliyet ve tıbbi altyapı ihtiyacı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmasının yanı sıra daha önce normal olarak kategorize edilen gebelikleri de 'tıbbileştirme' potansiyeline sahiptir. ADA, gebelik sonuçlarını optimize etme niyetiyle IADPSG tanı kriterlerini önermektedir (Rani ve Begum 2006, ADA 2011).

İki Adımlı Strateji

2013'te Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), GDM teşhisi için tanı kriterlerini değerlendirmek için bir fikir birliği geliştirme konferansı düzenlemiş ve sonuç olarak 1 saatlik 50 gram OGTT sonucu elde edilen pozitif değerin ardından 3 saatlik 100 gram OGTT kullanan taramaya iki aşamalı bir yaklaşım önermiştir. NIH panelinin karar verme süreçlerinde belirttiği temel faktörler; tek adımlı stratejinin faydalarını gösteren klinik araştırma verilerinin olmaması, geniş bir diyabet popülasyonunun tıbbileştirilmesi ve bunun sonucunda artan maliyetler de dahil olmak üzere büyük bir GDM'li kadın grubunu tanımlamanın potansiyel olumsuz sonuçlarıydı (VanDorsten ve ark 2013). İki aşamalı yaklaşımla tanımlanan daha yüksek eşikli maternal hiperglisemi tedavisi gebelik yaşına göre küçük doğumları artırmadan yenidoğan makrozomisi, omuz distosisi ve gebelik yaşına göre büyük doğum oranlarını azaltır. ACOG şu anda iki aşamalı yaklaşımı desteklemektedir, ancak GDM teşhisi için iki yerine bir yüksek değerin kullanılabileceğini belirtmektedir. Bu yaklaşım uygulanırsa, iki aşamalı strateji ile GDM insidansı muhtemelen belirgin şekilde artacaktır (Duran ve ark 2014, Gopalakrishnan ve ark 2015).

1.2.6. Tedavi

GDM tedavisi hiperglisemiyi ortadan kaldırmayı ve bununla ilişkili anne ve bebekte meydana gelebilecek komplikasyon riskini en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

GDM esnasında tıbbi müdahalenin anne ve bebek morbiditesi üzerindeki olumlu etkisi ilk kez Avustralya'nın Hamile Kadınlarda Karbonhidrat İntoleransı Çalışması'nda gösterilmiştir. Diyet müdahalesi, kan glukozu takibi ve gerektiğinde insülin tedavisi ile bebek ölümü, omuz distosisi, kemik kırığı ve sinir felci gibi komplikasyonlarda olağan bakıma göre %67'lik bir azalma meydana gelmiştir. Ortalama doğum ağırlığı ve makrozomi oranlarında da düşüşler kaydedilmiştir (Landon ve ark 2019).

ADA'nın A kanıtlı önerilerine göre;

- Yaşam tarzı değişiklikleri, GDM yönetiminin temel bir bileşenidir ve birçok kadının tedavisinde yeterli olmaktadır. Glisemik hedeflere ulaşmak için gerekirse tedaviye insülin eklenebilir.
- İnsülin, GDM'de hipergliseminin tedavisi için tercih edilen bir ilaçtır. Metformin ve gliburidin her ikisi de plasentaya ve fetüse geçtiğinden dolayı GDM tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır. Diğer oral ve insülin dışındaki glukoz regülasyonu sağlayan enjekte edilebilir ajanlar güvenlik verilerinden yoksundur (ADA 2020).

Yaşam tarzı müdahalesi

Diyet değişikliği, fiziksel aktivite ve kilo yönetimini içeren yaşam tarzı müdahalesi GDM yönetiminin önemli bir bileşenidir. Bu müdahalenin, ADA kriterlerine göre tanı konan GDM'li kadınların %70 ila %85'inde kan glukoz düzeyi hedeflerine ulaşmada yeterli olduğu bildirilmiştir. Maternal ve fetal sonuçların optimize edilebilmesi için gebelik esnasında kilo alımına yönelik hedeflerin bireysel olarak belirlenmesi gerekmektedir (Johns ve ark 2018).

2009'da revize edilen Tıp Enstitüsü gebelik kilo alımı tavsiyeleri, gebelik öncesi beden kitle indeksine (BKİ) (kg/m^2) dayanmaktadır. Buna göre düşük kilolu anneler (BKİ <18,5) hamilelik boyunca 12.5-18 kilo, normal kilolular (BKİ 18,5-24,9) 11-16 kilo almalıdır. Fazla kilolu kadınlar (BMI 25–29.9) 7–11 kilo, obez olanlar (BKİ>30) ise 5–9 kilo almalıdır. GDM'li kadınlara, dolaşımdaki glukoz konsantrasyonlarında hızlı artışlara neden olma eğilimleri nedeniyle konsantre tatlılardan ve yüksek oranda işlenmiş gıdalardan kaçınmaları önerilir (Coustan 2013).

GDM'li kadınların belirli optimal kalori alımını tanımlayan veya kalori ihtiyaçlarının GDM'li olmayan gebelerden farklı olduğunu kanıtlayan herhangi bir veri bulunmamaktadır. Bu yüzden gıda alımı, Diyet Referans Alımları (DRI) rehberliğinde bir planlamaya dayanmalıdır. DRI, tüm hamile kadınlar için minimum 175 gram karbonhidrat, minimum 71 gram protein ve 28 gram lif önermektedir. Ayrıca diyet doymuş yağlar bakımından zengin olmamalıdır (ADA 2020).

Farmakolojik tedavi

İnsülinin keşfinden önce GDM'li bir kadının yaşaması ve doğumda sağlıklı bir bebek dünyaya getirmesi ihtimali epey düşüktü. İnsülin tedavisinin kullanılmaya başlanması ile doğurganlık çağındaki kadınların yaşam beklentisi yükseldi ve doğurganlıkları geri kazanıldı (Diem ve ark 2022).

Yaşam tarzı müdahalesi ile hedef kan glukozu seviyelerine ulaşılamazsa glukoz seviyelerini düşürmek için farmakolojik desteğin tedaviye eklenmesi gerekmektedir. ABD ve Kanada'da bu tedavi için ilk başvurulan farmakolojik ajan insülin iken Birleşik Krallık'ta kan glukoz seviyeleri belirgin bir şekilde yükselmediği sürece ilk strateji oral ajan kullanımıdır. Metformin ve glibenklamid (gliburid) GDM tedavisinde kullanılan tek oral ajanlardır ancak plasentayı geçip fetüse ulaşabildikleri için ilk tercih olarak kullanımları önerilmemektedir. Ayrıca iki ayrı randomize kontrollü çalışmada metformin ve gliburid kullanımı, GDM'li kadınların bir kısmında yeterli glisemik kontrol sağlayamamıştır (sırasıyla %23 ve %%25-28) (ADA 2020).

1.2.7. Glisemik Hedefler

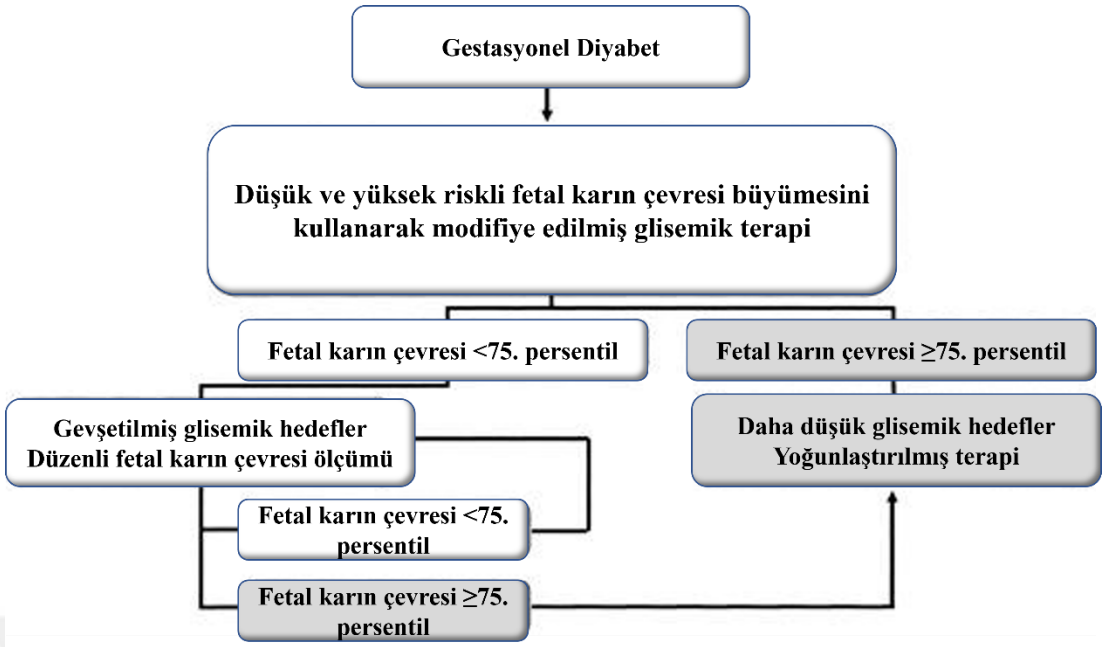
Tıbbi yönetim, gebe kadınlarda kan glukoz seviyelerini referans aralıklarda tutmayı amaçlar. Fetopati, fetüste meydana gelen patolojik durumların genel bir ifadesidir. Fetal hiperinsülinizm, diyabetik fetopatinin ortaya çıkmasında büyük bir etken olarak düşünülmektedir ve amniyotik sıvıdaki insülin seviyelerinin ölçülmesi ile dolaylı olarak belirlenebilmektedir (Persson ve ark 1982).

Weiss ve Hofmann, GDM tedavisinde gerekli olan insülin dozunu ayarlayabilmek için üçüncü trimesterdeki amniyotik sıvı insülin seviyelerini kullanmış ve diyabetik fetopatinin GDM'li olmayan gebeliklere göre iki ila üç kat yüksek amniyotik sıvı insülin seviyelerine sahip olan GDM'li gebeliklerde daha fazla

olduğunu göstermiştir (Weiss ve Hofmann 1989). Weiss ve Hofmann, 'biyokimyasal diyabetik fetopati' olarak tanımlanan ve yenidoğanda hipoglisemi ve biyokimyasal düzensizlik olarak karakterize edilen durumun amniyotik sıvı insülin seviyeleri >17 μU/m olduğunda; 'somatik fetopati' veya aşırı fetal büyümenin ise amniyotik sıvı insülin konsantrasyonları 20 μU/ml'yi aştığında ortaya çıktığını bulmuşlardır. Randomize olmayan çalışmada, yüksek amniyotik sıvı insülin konsantrasyonları tespit edildiğinde insülin tedavisine başlanması tedavi edilmeyen gruba kıyasla her iki komplikasyon riskini de azaltmıştır.

Son 15 yılda toplamda 484 gebe ile yapılan 4 farklı çalışmadan ortaya çıkan sonuçlar, somatik fetopatileri azaltmak için modifiye tedaviyi desteklemektedir. Bu çalışmalara göre; fetal karın çevresi ölçümü ≥75. persentil ve <75. persentil olarak gebelik yaşına göre büyük yenidoğan için yüksek ve düşük riski temsil etmektedir. Fetal karın çevresi ölçümü temel fetal ultrason muayenesinin bir bileşenidir ve yüksek ve düşük riskli fetal büyümeyi belirleyebilmek için ideal bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Buchanan ve ark 1994, Kjos ve ark 2001, Bonomo ve ark 2004, Schaefer-Graf ve ark 2004).

Modifiye tedavi, diyete ek olarak sıkı glukoz hedeflerinin (80/100-110 mg/dl açlık/2 saatlik tokluk) uygulandığı bir tedavi çeşididir. Yüksek riskli fetal karın çevresi büyümesi belirlendiğinde modifiye tedavinin uygulanmasıyla gebelik yaşına göre büyük yenidoğan riskinin yaklaşık %50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Buradaki ana strateji kan glukoz seviyelerini 'normal aralık' olarak kabul edilen standart seviyelerin altına düşürmektir, bu da diyete ek olarak insülin tedavisinin uygulanması ile mümkündür (Kjos ve Schaefer-Graf 2007). Düşük riskli büyüme belirlendiğinde ise gebelik yaşına göre küçük yenidoğan riskini azaltmak için kan glukoz seviyelerinin gevşetilmiş aralıklarda tutulması ve bunun sürdürülmesi önerilmektedir. Bu seviyeler 100/140 veya 120/200 olarak belirlense de bunlardan herhangi birini önerebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Bonomo ve ark 2004). Fetal karın çevresi ölçümüne göre modifiye tedavide akış şeması Şekil 1.1.'de özetlenmiştir. (Kjos ve Schaefer-Graf 2007).



Şekil 1.1. Fetal karın çevresi ölçümüne göre modifiye tedavi akış şeması.

1.3. Trimetilamin-N-Oksit (TMAO)

Hipokrat'ın MÖ 400 yılından günümüze ulaşan 'Ölüm bağırsaklarda oturur', 'Tüm hastalıklar bağırsaklarda başlar' ve 'Kötü sindirim tüm kötülüklerin kaynağıdır' sözleri, bağırsakların insan sağlığındaki öneminin o zamanlardan beri bilindiğini ortaya koymaktadır (Lichtenstein 2013). Gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, arke ve ökaryot topluluğu 'bağırsak mikrobiyotası' olarak adlandırılır ve kodladıkları genler 'mikrobiyom' olarak bilinmektedir. Bu organizmalar karşılıklı yararlı ilişkiyi sürdürebilmek için konakçı ile birlikte binlerce yıldır evrimleşmişlerdir. Birbirleri ve konakçı ile etkileşime girerek konakçının normal fizyolojisinin sürdürülebilmesine katkı sağlamaktadırlar. Normal bağırsak mikrobiyotası; ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasında, bağırsak mukozal bariyerinin yapısal bütünlüğünün korunmasında, immünomodülasyonda ve patojenlere karşı korumada spesifik işlevler verir. Aynı zamanda, temel besin ve vitamin kaynağı olarak hareket ederek ve gıdalardan kısa zincirli yağ asitleri ve amino asitler gibi enerji ve besin ögelerinin elde edilmesine yardımcı olarak temel bir metabolik işlevi yerine getirir (Sekirov ve ark 2010). Mikrobiyotanın bu etkilerine bağlı olarak üretilen metabolitlerden biri de TMA'dır. Mikrobiyal-memeli kometabolizmasının bir parçası olan TMA; kolin ve kolin içeren bileşikler, L-karnitin ve betain gibi diyet öncülleri kullanılarak bağırsak mikrobiyotasının etkisi ile üretilir. Bağırsakta üretilen TMA,

daha sonra karaciğere taşınarak FMO enzimleri yardımı ile oksitlenerek TMAO'ya dönüşür (Ufnal ve ark 2015).

TMAO ilk olarak deniz canlısı dokusunun bir ozmoliti olarak tanımlanan, amin oksit sınıfında yer alan $(CH_3)_3$ NO formülüne sahip küçük bir organik bileşiktir. TMAO, karaciğerde trimetilaminden üretilir (Ufnal ve ark 2015). Son zamanlarda çeşitli hastalıklarda ilgi çekici hale gelen TMAO birçok araştırmanın konusu olmuş, proaterojenik olduğu gösterilmiş ve ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Koeth ve ark 2013). Hayvan ve insan modellerinde yapılan çeşitli çalışmalarda da TMAO'nun insülin sinyal iletimini körelterek ve yağ dokusu inflamasyonuna neden olarak bozulmuş glukoz toleransını ve hiperglisemiyi alevlendirdiği ve diyabetin önemli ölçüde daha yüksek plazma TMAO konsantrasyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (Gao ve ark 2014, Dambrova ve ark 2016, Tang ve ark 2017).

1.3.1. TMAO Metabolizması

Birçok deniz canlısının aksine kara memelilerinde TMAO eksojen kaynaklardan elde edilmektedir. Diyet ile kolin ve L-karnitin alımından sonra kan TMAO seviyeleri artmaktadır. Kolin endojen olarak sentez edilebilir ve diyetle alınabilir. Metabolizma kaynaklı endojen kolin, gereksinimleri karşılamak için yeterli değildir. Normal bir diyet yaklaşık 500 mg serbest kolin içermektedir. Kolin açısından zengin diyet kaynakları arasında kırmızı et, balık, kümes hayvanları ve yumurta bulunur. Kolinin diğer besin kaynakları, tam tahıllar, soya ve karnabahar ve lahana gibi sebzelerdir. L-karnitin de koline benzer şekilde diyetle dışardan alınır ve metabolizmada sentez edilebilir ancak kolinin aksine L-karnitin balık ve yumurtada daha az bulunmaktadır (Koeth ve ark 2013). Bu besin maddeleri diyetle alındıklarında ince bağırsağın taşıma kapasitesi aşılırsa kolin ve L-karnitin kalın bağırsağa ulaşır ve burada dimetilamin (DMA) ve trimetilamin üreten bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilir. Burada üretilen TMA'nın büyük bir kısmı kan dolaşımına geçer ve daha sonra hepatik bir enzim olan FMO3 yardımı ile hızlıca TMAO'ya oksitlenir (Wang ve ark 2014). Bununla birlikte, diyetteki TMAO ve TMA'nın da insanlarda önemli TMAO kaynakları olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu bağlamda, dünya çapında birçok diyette önemli bir protein ve vitamin kaynağı olan deniz ürünleri, TMAO, TMA ve DMA açısından zengindir. Deniz ürünleri diyetlerinde büyük bir yer

tutan Japon popülasyonunda Kuzey Amerikalılara göre daha yüksek idrar TMAO seviyeleri gözlenmiştir (Dumas ve ark 2006).

FMO ailesinin beş üyesi arasında sadece FMO1 ve FMO3, TMA'yı TMAO'ya oksitleme yeteneğine sahiptir, FMO3 insan karaciğerinde eksprese edilen ana izoformdur, bunun yanında akciğerler, adrenaller ve aortta da az miktarlarda eksprese edilir. FMO3 genindeki bazı nadir zararlı mutasyonların, TMAO oluşumunun azalmasına veya olmamasına neden olduğu ve bunun da bir TMA birikimine neden olduğu bilinmektedir. Bu otozomal resesif duruma 'Trimetilaminüri' veya 'balık kokusu sendromu' denir. Bu durumun ilk raporları 1970'e kadar uzanır ve bu hastalıktan mustarip bireylerin çürüyen balık gibi kokan idrar, ter ve nefes yaşadıklarını anlatır. Son yıllara kadar TMAO'nun özellikle balık kokusu sendromundaki rolüne odaklanılmıştır ancak son zamanlarda yapılan çeşitli çalışmalar TMAO'nun kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve inflamasyon üzerinde etkileri olduğunu göstermiştir (Bennett ve ark 2013).

İnsanlarda DMA, TMA ve TMAO esas olarak idrarla, ayrıca ter ve solunum yolu ile atılır. Böbrek, insanda dolaşan TMAO'nun temizlenmesinden sorumlu ana organ olduğundan, böbrek yetmezliği olanlarda serum TMAO'nun şiddetli bir şekilde yükseldiği görülmüştür. Hemodiyalizde olan kronik böbrek hastalığı olan hastalar, normal kontrollere kıyasla yaklaşık 40 kat yüksek TMAO seviyeleri göstermektedir. Tutarlı bir şekilde, plazma TMAO seviyesinin tahmini glomerüler filtrasyon hızı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Üremik hasta, hemodiyaliz ile önemli ölçüde azaltılabilen en yüksek TMAO seviyesine sahiptir (Missailidis ve ark 2016, Robinson-Cohen ve ark 2016).

Plazma ve idrarda TMA ve TMAO'yu ölçmek için yöntemler arasında sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi, proton nükleer manyetik rezonans spektrometrisi, üst boşluk gaz kromatografisi, elektrosprey iyonizasyon tandem kütle spektrometrisi ve matris destekli lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi yer alır. Rapor edilen referans değerlerle ilgili olarak, sağlıklı bir Amerikan popülasyonu ile gerçekleştirilen en büyük çalışma 349 kişiyi içermiştir ve değerleri 3.45 µmol/L civarında tanımlamıştır (Wang ve ark 2014). Sağlıklı Avrupalı bireyleri araştıran diğer çalışmalar, 271 bireyden oluşan bir kohortta yaklaşık 2.5 µmol/L ve 100 bireyden oluşan bir kohortta yaklaşık 3.7 µmol/L değerler bildirmiştir (Kühn ve ark 2017).

TMAO plazma konsantrasyonu ratlarda ~0,6 µmol/L ve farelerde <5 µmol/L olarak bildirilmiştir (Koeth ve ark 2013). Derin deniz hayvanlarında serum TMAO seviyesi 100 ila 300 µmol/L arasında değişmektedir (Yancey ve ark 2004). Bir çalışmada, kan TMAO düzeylerini 0,57'den 58 µmol/L'ye 100 kat artıran 2 haftalık TMAO infüzyonunun sıçanlarda herhangi bir belirgin toksik etki oluşturmadığı bulunmuştur (Ufnal ve ark 2014). Günümüzde, kan dışındaki dokulardaki TMAO konsantrasyonu hakkında çok az şey bilinmektedir ve memelilerde hücre içi TMAO düzeyi hakkında veri yoktur.

TMAO'nun açlık plazma konsantrasyonları, bireyler arası ve bireyin kendi içinde geniş bir varyasyon sergiler. Dolaşımdaki TMAO seviyeleri böbrek fonksiyonu, diyet, protein taşınması ve daha önce belirtildiği gibi bağırsak mikrobiyotasını içeren çeşitli faktörlerden etkilenir (Canyelles ve ark 2018).

TMAO, biyolojik olarak önemli birçok bileşiğin yapısını ve aktivitesini etkileyebilir. Örneğin, TMAO'nun protein katlanmış durum ve nükleik asitlerin önemli bir stabilizatörü olduğu iyi bilinmektedir. TMAO'nun proteinler üzerindeki etkileri üzerine çok sayıda termodinamik çalışma, TMAO'nun protein denaturantlarının, ısının ve basıncın etkilerini etkisiz hale getirdiğini doğrulamıştır (Gluick ve Yadav 2003, Ma ve ark 2014). TMAO'nun su yapısını ve hidrojen bağ gücünü değiştirerek suda çözünen proteinlerin stabilitesini etkilediği tahmin edilmektedir (Ufnal ve ark 2015).

Biriken kanıtlar, insanlarda artmış kardiyovasküler riskin yeni bir belirteci olarak yüksek plazma TMAO konsantrasyonunun olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Koeth ve ark 2013, Wang ve ark 2014, Trøseid ve ark 2015). Fosfatidilkolin ve L-karnitin metaboliti olarak TMAO kırmızı et, yumurta sarısı ve aterojenik olduğu düşünülen diğer ürünlerde bol miktarda bulunur ve bu diyet ile kardiyovasküler hastalık arasında bir bağlantı oluşturduğu öne sürülmüştür. Klinik çalışmalar, diyabet veya böbrek yetmezliği gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek kan plazma TMAO seviyeleri ile artmış kardiyovasküler risk arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (Koeth ve ark 2013, Wang ve ark 2014). Son zamanlarda, plazma TMAO düzeylerinin kolorektal kanser ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (Bae ve ark 2014). Ayrıca, deneysel çalışmalar, TMAO'nun bir fare modelinde mide tümörogenezi için yararlı bir idrar biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini ileri sürmektedir (Kim K ve ark 2010). Bununla birlikte,

yüksek TMAO seviyeleri ile kolorektal kanser arasında nedensel bir bağlantı bilinmemektedir. Özellikle kırmızı et ve yumurta gibi kolesterol içeriği yüksek besinlerden metabolize edilen TMAO'nun artmış seviyelerinin, kardiyovasküler hastalığa sahip bireylerde bulunması muhtemeldir (Norat ve ark 2005).

1.3.2. TMAO ve GDM

İnsan bağırsak mikrobiyomu, T2DM'nin patofizyolojisinde rol oynar. Disbiyoz, mikrobiyal toplulukların dengesiz dağılımı ve bakteriyel metabolik aktivitenin bozulması olarak tanımlanır. Bu nedenle, bağırsak disbiyozunun araştırılması, obezite ve T2DM gibi çeşitli metabolik bozuklukların patofizyolojisini anlamada çok önemlidir. T2DM'de disbiyoz, insülin direncinin başlamasına ve sürdürülmesine katkıda bulunur (Sircana ve ark 2018, Ebrahimzadeh Leylabadlo ve ark 2020).

Metagenomik çalışmalar ile T2DM'li hastaların inflamatuar bağırsak hastalığı olan bireylere kıyasla orta derecede bağırsak disbiyozu sergilediği ortaya konulmuştur (González-Arancibia ve ark 2019). TMAO'nun T2DM'deki metabolik ağlardaki bozulmalarda da rolü olduğu bilinmektedir, artmış TMAO seviyeleri ile prognoz arasında sinerjik bir etki olduğu bildirilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında artmış TMAO seviyeleri, artmış T2DM ve metabolik sendrom riski ile önemli derecede ilişkili bulunmuştur (Tang ve ark 2017).

Çok sayıda prospektif kohort üzerinde yakın zamanda yapılan bir çalışma, yüksek diyetsel fosfatidilkolinin plazmadaki TMAO konsantrasyonlarını yükselttiğini ve bağımsız olarak artmış DM riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Li ve ark 2015).

Bir diğer çalışmada TMAO'nun öncüsü olan kolinin azalması, glukoz ve insülin direncindeki 2 yıllık iyileşmelerle önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, TMAO ve TMAO ile ilişkili metabolitlerin anormal yükselmeleri, glukoz ve insülin direnci üzerinde olumsuz etkiler yaratıp ve DM oluşumunu etkileyebilir (Heianza ve ark 2019).

Tang ve arkadaşları; TMAO, kolin ve betain plazma seviyelerinin uzun dönemde T2DM'li hastalarda mortalite artışı ile ilişkili olduğu hipotezini test etmiştir. Çalışmaya göre bu 3 metabolitin T2DM'li stabil hastalardaki doza bağlı olarak artışı 3 yıllık daha büyük 3 yıllık majör advers kardiyak olay riski ve 5 yıllık mortalite riski ile ilişkiliydi. Buna ilave olarak TMAO, kolin ve betain konsantrasyonlarının T2DM'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu doğrulanmış ve artan TMAO, kolin ve betain seviyelerinin glisemik durumda bağımsız olarak daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Tang ve ark 2017).

Bildiğimiz kadarıyla GDM ile TMAO arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırma Li ve arkadaşlarının yaptığı prospektif tasarımlı iç içe vaka kontrol çalışması ve kesitsel tasarımlı vaka kontrol çalışmasını içeren bir çalışmadır. 2 bağımsız popülasyonda bir başlangıç aşaması ve bir doğrulama aşaması içeren bu çalışma, plazma TMAO konsantrasyonu ile GDM arasında pozitif bir ilişki olduğuna dair tutarlı kanıtlar sunmaktadır. Kesitsel tasarımlı vaka kontrol çalışmasında, yüksek plazma TMAO'sunun artan GDM olasılığı ile ilişkili olduğu bulunmuş ve ilişki çok değişkenli ayarlamadan sonra oldukça tutarlı kalmıştır. Gözlemlenen ilişkinin zamansal ilişkisini netleştirmek için, erken ve orta gebelikte plazma TMAO konsantrasyonlarının sonraki GDM oranlarıyla anlamlı ve pozitif ilişkili olduğunu da gösteren bağımsız bir iç içe vaka kontrol çalışması yürütülmüştür (Li ve ark 2018).

Tüm bu çalışmaların aksine Huo ve arkadaşları, Çinli gebe kadınlar ile yaptıkları çalışmada TMAO'nun değil TMA'nın artışının yüksek GDM riski ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, yüksek TMA'nın endoplazmik retikulum (ER) stres metabolizmasına katkıda bulunduğu tahmin edilmekte ve bu yüzden GDM'yi arttırdığı savunulmaktadır. Buna göre TMA'nın TMAO'ya dönüşümünü arttırmak, GDM riskinin azalmasına katkıda bulunacaktır (Huo ve ark 2019).

TMAO'nun kan seviyelerini etkileyen yöntemlerin geliştirilmesi ve GDM için bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilmesi için TMAO'nun bu hastalıktaki rolünün daha iyi anlaşılması gerekmektedir.

1.4. Kahverengi Yağ Dokusu

Yağ dokusu, fizyoloji ve patofizyoloji üzerinde derin etkileri olan oldukça karmaşık bir organdır ancak her zaman bu bakımdan ele alınmamıştır. 1940'ların sonuna kadar yağ dokusu, lipid damlacıkları içeren bir bağ dokusu formu olarak karakterize edildi ancak bu özelliği organizmanın metabolizması ile pek bağdaştırılmadı. Bu durum; adipoz dokunun besin homeostazında önemli bir rol oynadığının, beslenmeden sonra enerji depolama alanı olarak ve açlık sırasında dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin kaynağı olarak hizmet ettiğinin anlaşılmasıyla yavaş yavaş değişmeye başladı. 1980'lerin sonundan 1990'ların ortasına kadar adipsin, tümör nekrozis faktör-α ve leptin gibi yağdan türetilen serum faktörlerinin keşfi ile yağ dokusu enerji homeostazının merkezinde bir endokrin organ olarak ele alınmaya başlandı. Bu noktadan itibaren yağ dokusunun gelişimsel, fonksiyonel ve patofizyolojik yönleri ile ilgili çalışmalar önemli ölçüde genişlemiştir (Rosen ve Spiegelman 2014).

Memelilerdeki yağ dokusu havuzu 2 farklı yağ türünden oluşmaktadır; beyaz ve kahverengi yağ dokusu. Bu yağ dokuları biyokimyasal özellikler, anatomik yerleşimler, gen ekspresyon paternleri ve morfolojileri bakımından birbirinden farklıdır.

Beyaz yağ dokusu, enerji depolamanın ve tüm metabolizma hareketleri ile insülin direncini modüle eden hormon ve sitokinlerin salınımının ana bölgesidir. Kahverengi yağ dokusu ise titremeyen termojenez olarak bilinen bir süreç ile depolanan enerjiyi dağıtmakla görevlidir. Dolayısıyla beyaz ve kahverengi yağ dokusunun birbirine zıt mekanizmalar ile çalıştıkları söylenebilir (Ahmad ve ark 2020, 2021).

Kahverengi yağ dokusu uzun yıllardır soğuğa maruz kalmaya tepki olarak vücut ısısını korumanın anahtarı olan bir doku olarak görülmektedir. 1979'da Rothwell yüksek kalori ile beslenen farelerde enerji dengesini korumak ve kilo alımını sınırlandırmak amacıyla çalışan bir mekanizma olarak kahverengi yağ dokusunun aktifleştiğinden bahsetmiştir (Rothwell 1997). Bu gelişme ile 1980'lerden sonra kahverengi yağ dokusunun çeşitli uyaranlar ile aktifleşebilmesinin, obeziteye karşı

terapötik etkisinin olduğu anlaşılmış ve kahverengi yağ dokusunu aktifleştirecek yeni ajan arayışları hız kazanmıştır (Trayhurn 2016).

Bebeklerin, muhtemelen doğumda karşılaşılan soğuk ortamda ısı sağlamak için önemli miktarda kahverengi yağ depoları vardır. Bununla birlikte, kronik soğuğa maruz kalan insanlar (İskandinavya'da açık havada çalışanlar) veya katekolaminerjik fazlalık durumları (feokromositomada görüldüğü gibi) haricinde yetişkin insanların kahverengi yağ dokusundan yoksun olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte, yetişkin insanlarda önemli miktarda klasik kahverengi yağ depolarının varlığı ve bu depoların metabolik aktivitesi 2007 ve 2009 yıllarında yayınlanan dört makale ile kanıtlanmıştır. Kahverengi yağ dokusunun yetişkin insanlarda varlığı, kanser teşhisi veya evrelemesini tespit etmek için bu tür taramaları alan hastaların supraklaviküler ve spinal bölgelerinde pozitif lokuslar halinde simetrik [18F]-2-floro-D-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisinin (18 FDG-2PET/CT) radyolojik gözlemlerine dayalı olarak yakın zamanda tespit edilmiştir. Bu uygulama, radyoetiketli metabolize edilemeyen glukoz türevlerinin alımına dayanmaktadır. KYD'yi analiz etmek için PET kullanılarak yapılan bir tarama deneyinden elde edilen sonuçlar, aktif KYD'nin yetişkin insanlarda ayrı anatomik bölgelerde, özellikle servikal, supraklaviküler, paravertebral, perikardiyal ve bir dereceye kadar mediastinal ve mezenterik alanlar gibi üst gövdede mevcut olduğunu açıkça göstermiştir. Daha sonra biyopsi ile ilgili bölgelerin kahverengi yağ ile uyumlu gerçek $UCP1^{+}$ yağ dokusu içerdiği kanıtlanmıştır (Nedergaard ve ark 2007, Cypess ve ark 2009, van Marken Lichtenbelt ve ark 2009, Virtanen ve ark 2009).

Kahverengi yağ dokusu depoları, kemirgenler ve diğer küçük memelilere göre çok daha düşük vücut yüzeyi/hacim oranı sergileyen insanlarda, beyaz yağ dokusu depolarından önemli ölçüde daha küçüktür. Depolar, vücut gövdesinde farklı yerlerde bulunan geniş bir alana dağılmıştır (Lidell ve ark 2013).

1.4.1. Kahverengi, Beyaz ve Bej Adipositler

Beyaz adipositler, farklı anatomik konumlarda büyük yağ dokusu depoları oluşturmak üzere birleşen yağ asitleri ve trigliseritlerin (TG'ler) işlenmesinde uzmanlaşmış bağ dokusu hücreleridir. Beyaz yağ dokusu farklı anatomik konumlarda lokalize olan visseral ve deri altı beyaz yağ dokusu olmak üzere iki farklı türden

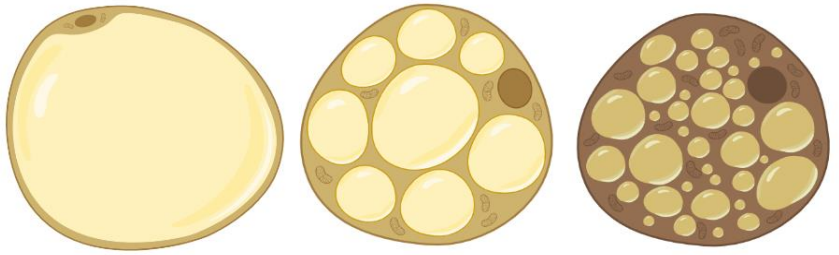
oluşmaktadır. Visseral beyaz yağ dokusu organları çevreler ve koruyucu bir dolgu olarak işlev görür. Deri altı yağ dokusu ise derinin altında bulunur ve sıcak ve soğuktan izolasyon sağlar. Kalorik ihtiyaç zamanlarında beyaz adipositler, lipoliz ve yağ asitlerinin salınımı yoluyla uzun vadeli bir metabolik yakıt sağlar. Ayrıca beyaz adipositler hormon salgılanması, bağışıklık fonksiyonu gibi fonksiyonlarda da görev alırlar. Pratikte obezite, vücut ağırlığına değil; beyaz adiposit sayısına veya beyaz yağ dokusu miktarına bağlıdır (Ahmad ve ark 2020).

Yakın zamanda kahverengi adiposit benzeri işlevleri olan ve bej/brite adipositler olarak adlandırılan yeni bir adiposit türünün keşfinden dolayı ayırt edicilik sağlaması için kahverengi adipositler ‘klasik kahverengi adiposit’ler olarak da adlandırılmaktadır. Klasik kahverengi adipositler; multiloküler lipid damlacık yapısı, yüksek miktarlarda mitokondri ve iç mitokondriyal membranda yer alan mitokondriyal ayrıştırıcı protein-1 olarak da bilinen UCP-1 üretimi ve işlevi ile enerji harcamasında uzmanlaşmış adipositlerdir. Kahverengi adipositler sempatik sinir sistemi aracılığı ile aktive edildiğinde, yağ asitlerini β-oksidasyona kanalize ederek trigliseritler olarak depolanan kimyasal enerjiyi dağıtır (Cannon ve Nedergaard 2004).

KYD depolarında bulunan klasik kahverengi adipositlere ek olarak, kemirgenlerde deri altı BYD ve perirenal BYD gibi belirli BYD depolarında bej adipositler bulunabilir. Bu adipositler, işlevsel olarak kahverengi adipositlere çok benzer ve BYD’nin esmerleşmesi olarak bilinen bir süreç olan uzun süreli soğuk uyarımdan sonra BYD depolarında küçük kümeler oluşturma eğilimindedir (Ahmad ve ark 2021).

"Esmerleşme" terimi, klasik KYD’nin görünümünden türetilmiştir. Kahverengi renk, esas olarak yüksek mitokondri ve demir içeriğinden, oksitlenmiş sitokrom c’den kaynaklanır. Aynı zamanda yüksek oranda vaskülarize dokudaki kan hücrelerinin de kahverengi renkte etkisi vardır. Kemirgenlerde uzun süreli soğuk veya mevsimsel uyum sırasında, sürekli adrenerjik sinyalleşme ve diğer hormonal ayarlamalar, KYD’deki mitokondriyal içeriği artırır ve bu sayede de doku görünüşte daha kahverengimsi olur. Günümüzde, yalnızca UCP-1'in varlığının, beyaz adipositlerin "kahverengileşmesini" geniş ölçüde belirlediği görülmektedir. "Kahverengi"yi işlevsel olarak belirlemek için, bu "kahverengi" dokuda daha yüksek substrat oksidasyon kapasitesi beklenir (Cannon ve Nedergaard 2004).

UCP1^{+} termojenik adipositlerin ikinci tipi olan bej/brite hücreleri, indüklenebilir termojenik adipositlerin bir alt kümesidir ve multiloküler lipid damlacıkları, zenginleştirilmiş mitokondri ve UCP-1 ekspresyonu dahil olmak üzere klasik kahverengi adipositlerin birçok biyokimyasal ve morfolojik özelliğine sahiptir (Frontini ve Cinti 2010). Beyaz, kahverengi ve bej adipositler Şekil 1.2.'de özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır.



	Beyaz Adiposit	Bej Adiposit	Kahverengi Adiposit
Fonksiyon	Trigliseritlerin depolanması, endokrin (adipokin ve vazoaktif faktörlerin salgılanması)	Termogenez, anti-inflamatuar özellik, kalp koruyucu	Termogenez, anti-inflamatuar özellik, kalp koruyucu
Depolanma	Viseral, subkutan ve çoğu perivasküler yağ dokusu deposu	Servikal*, supraklavikular*, aksillar*, renal*, torasik perivasküler yağ dokusu*, paraspinal subkutan (sadece ratlarda)	İnterskapular (insanlarda sadece yenidoğanlarda), torasik perivasküler yağ dokusu*
Lipid Damlacığı	Tek gözeli	Çok gözeli	Çok gözeli
UCP-1 İfadesi	-	+	+++
Mitokondrial Yoğunluk	Düşük	Orta	Yüksek
Kökeni	PDGFRα^{+}, CD24^{+}, CD34^{+}	Vasküler düz kas kökenli	Myojenik köken En-1, Myf5^{+}, Pax7^{+}
Obezite esnasında değişimi	Hiperplazi, hipertrofi, vazokonstrüktörlerin salgılanması, immün hücre infiltrasyonu	Beyazlaşma, UCP-1 ifadesinin kaybı	Obezite kaynaklı inflamasyona potansiyel olarak dirençli

* İnsanlardaki bu termojenik yağ dokusu depolarının kahverengi veya bej olarak tanımlanması halen tartışılmaktadır.

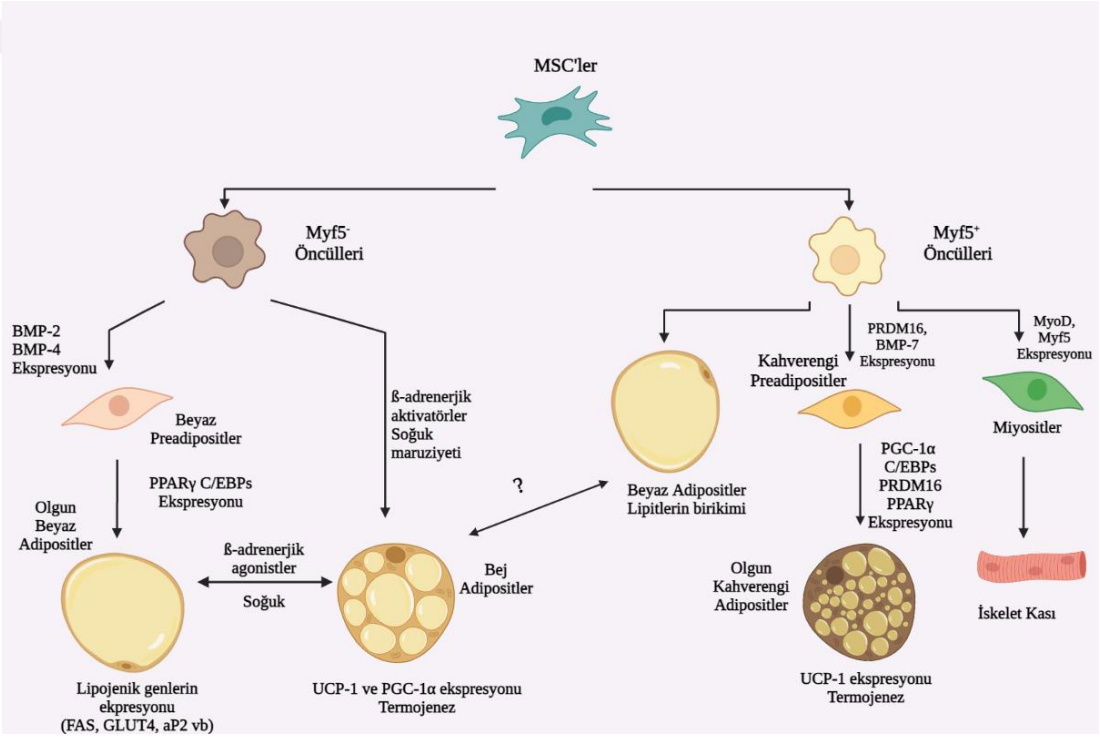
Şekil 1.2. Beyaz, kahverengi ve bej adipositlerin karşılaştırılması (Bağcı ve ark 2022).

Günümüzde beyaz ve kahverengi adipositlerin farklı embriyonik öncülerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Beyaz adipositler esas olarak miyojenik faktör 5 negatif hücrelerden kaynaklanırken (Myf5^{-}), kahverengi adipositler miyojenik faktör 5 pozitif hücrelerden kaynaklanır (Myf5^{+}). Kahverengi adipositler, çizgili kas

soyundan gelmektedir ancak aralarındaki benzerlik bundan ibarettir (Becerril ve ark 2013).

Bununla birlikte, uyarılabilir termojenik adipositler olan bej adipositler, bir Myf5- negatif hücre soyundan kaynaklanır ve bu nedenle, klasik kahverengi adipositlerinkinden farklı kökenlere sahiptir. Yakın tarihli bir çalışma, abdominal BYD'deki platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü-α pozitif progenitörlerin, *in vivo* olarak bir β3-adrenoseptör agonistine yanıt olarak $UCP1^+$ adipositlere yol açtığını göstermiştir (Lee ve ark 2012).

Beyaz, kahverengi ve bej adipositlerin kökenleri Şekil 1.3.'te özetlenmiştir.



Şekil 1.3. Beyaz, kahverengi ve bej adipositlerin kökenleri (Bağcı ve ark 2022).

Spiegelman'ın grubu yakın zamanda fare deri altı BYD''den bej hücrelerin klonal popülasyonlarını izole etti. Bu bej hücrelerin moleküler gen yapısı, beyaz adipositlerden oldukça farklıdır. Bu durum, tanımlanmış bir BYD öncül grubunun, soğuğa tepki olarak bej hücrelere yol açtığını düşündürür. Bununla birlikte, deri altı BYD içindeki hemen hemen tüm adipositler, fareler soğuğa maruz kaldığında veya uzun bir süre bir β3-adrenoseptör agonisti ile tedavi edildiğinde $UCP1^+$ hücreler haline gelebilir (Frontini ve Cinti 2010, Wu ve ark 2012).

İki tip termojenik adiposit de gen ekspresyon seviyelerinde farklıdır. Bej hücreler ve klasik kahverengi adipositler; UCP-1, Pgc1a, CideA ve Prdm16 gibi bir dizi KYD'ye özgü veya zenginleştirilmiş genleri paylaşsa da bu hücre tipleri ayrıca muhtemelen gelişimsel kökenlerini yansıtan benzersiz belirteçleri de ifade eder. Örneğin bej hücreler Zic1, Lhx8 ve Epstl1 gibi miyosit bakımından zenginleştirilmiş genleri ifade etmez ancak Cited1, Tmem26, CD137 ve Tbx1 gibi spesifik bej genlerini ifade eder. Önemli olarak, supraklaviküler ve retroperitoneal bölgeler dahil olmak üzere birden fazla vücut lokasyonundan izole edilen insan KYD, bej hücrelerin bu belirteçlerini bol miktarda ihtiva eder. Bu da insan KYD'sinin bu alt popülasyonlarının moleküler olarak bej hücrelere benzer olduğunu gösterir (Petrovic ve ark 2010, Schulz ve ark 2011, Ohno ve ark 2012, Sharp ve ark 2012, Walden ve ark 2012, Wu ve ark 2012). Son zamanlarda diğer araştırmacılar, bebeklerde interskapular bölgeden veya yetişkinlerde boyun bölgesinden elde edilen insan KYD moleküler gen yapısının klasik kahverengi adipositlerin gen yapısına benzediğini bulmuşlardır. Birlikte ele alındığında bu bulgular, insanların hem bej hem de klasik kahverengi adipositlere sahip olduğunu göstermektedir (Cypess ve ark 2013, Jespersen ve ark 2013, Lidell ve ark 2013).

Adiposit farklılaşma sürecini kontrol eden transkripsiyonel kaskadlar, kahverengi ve beyaz adipositler arasında iyi korunur. PPARγ ve C/EBP, adiposit farklılaşmasını kontrol eden başlıca transkripsiyon faktörleridir. PPARy'nin genetik ablasyonu hem beyaz yağda hem de kahverengi yağ dokusunda adiposit farklılaşmasını tamamen bozar (Farmer 2006).

1.4.2. UCP-1

UCP-1, mitokondrinin iç zarında benzersiz bir şekilde bulunan 32 kDa'lık bir mitokondriyal taşıma proteinidir (Nicholls ve ark 1978). UCP-1, toplam proteinin %4'ünü ve mitokondriyal proteinin %8'ini oluşturabildiği kahverengi adipositlerde çok yüksek bir seviyede ifade edilir ve işlevi, yağ asidi ile aktive olan bir solunum ayrışması yaratmaktır (Rousset ve ark 2004).

Bir yağ asidinin bağlanmasını gerektiren aktivasyon üzerine UCP-1, membran boşluğundan mitokondri matrisine proton transferine izin verir, aksi takdirde adenozin

trifosfat (ATP) sentezini yönlendirmek için kullanılacak olan proton gradyanını etkili bir şekilde dağıtır (Fedorenko ve ark 2012).

KYD, yüksek mitokondriyal UCP-1 ekspresyonuna sahiptir. KYD'de UCP-1'in ifadesi, hücrelerin metabolik enerjiyi kullanarak ısı üretmesini sağlar (Villarroya ve ark 2017). Bej yağ dokusu da UCP-1'i eksprese eder, ancak normal koşullarda UCP-1'in ekspresyonu bej yağ dokusunda klasik KYD'den çok daha düşüktür (yaklaşık %10'u kadar aktiviteye sahiptir.). Bununla birlikte, bir kez soğuk veya β-adrenerjik stimülasyon gibi dış uyaranlara maruz kaldığında, UCP-1 yukarı regüle olur ve bej yağ dokusu klasik KYD'ye benzer (Wu ve ark 2012). UCP-1'in kahverengi/bej adipositlerin termojenik aktiviteleri için tanımlayıcı işaret olduğu bilinmektedir (Shapira ve Seale 2019).

1.4.3. Kahverengi ve Bej Yağın Fonksiyonları

Adaptif termojenez, dış uyaranlara yanıt olarak vücut tarafından ısı üretimi olarak tanımlanabilir. Adaptif termojenez genel olarak titreyen ve titremeyen termojenez olarak ikiye ayrılmaktadır. Titremeli termojenez, ısı üretimi için kasların titremesini gerektirirken kahverengi yağ dokusu, titremeyen termojenezin ana bölgesi olarak kabul edilmiştir ve vücut sıcaklığının sürdürülebilmesi için kritiktir (Oelkrug ve ark 2013).

Termojenez, kahverengi/bej adipositlerin ortak bir özelliğidir ve esas olarak UCP-1 ekspresyonu yoluyla gerçekleşir. UCP-1 aktive edildiğinde, önemli iç membran proton iletkenliğine izin vererek, mitokondriyal yakıt oksidasyonunu ve ATP üretiminden solunumu ayırır (Matthias ve ark 2000). Termodinamik yasalarına uygun olarak, KYD mitokondrilerinde yakıt oksidasyonu tarafından üretilen elektro-kimyasal potansiyel, ADP fosforilasyonu için kullanılmasının aksine, büyük ölçüde ısı olarak dağılır. Böylece, UCP-1 aktive edildiğinde KYD mitokondrilerini küçük, içselleştirilmiş radyatörlere dönüştürür, bu da endotermik memelilerin çekirdek sıcaklığının korunmasına yardımcı olabilir (Cannon ve Nedergaard 2004).

Kahverengi ve bej adipoz dokular, sadece esas olarak UCP-1'in yukarı regülasyonu yoluyla olan termojenik aktiviteleri ile bilinmesine rağmen, son zamanlarda bunların sadece ısı üreten organlar değil, aynı zamanda endokrin rolleri olduğu anlaşılmıştır. Kahverengi/bej yağ dokuları, otokrin, parakrin ve endokrin

eylemler uygulayan, batokinler olarak bilinen çeşitli adipokinler salgılar (Villarroya ve ark 2019, Scheele ve Wolfrum 2020). Bu salgı faktörleri, KYD'nin aktivitesini ve genişlemesini ve BYD'nin hem otokrin hem de parakrin şekillerde esmerleşmesini kontrol eder. Batokinler ayrıca endokrin bir role sahiptir ve karaciğer, pankreas, kalp ve kemik gibi uzak organları hedefler ve sistemik metabolizmayı iyileştirmek için merkezi sinir sistemi ile etkileşime girer. Dış uyaranlara yanıt olarak bej yağ kütlesindeki artış, lipid ve glukoz homeostazında önemli gelişmeler ile ilişkilidir (Kajimura ve ark 2015).

Kahverengi yağ dokusunun soğuk gibi çeşitli uyaranlar ile aktifleşmesinin ardından artan insülin duyarlılığını takiben dokuya glukoz alımı artar. BYD ve iskelet kası gibi diğer dokular bu tür insülin duyarlılığı göstermez. BYD lipolizi gibi katabolik süreçler, KYD aktivitesine bağlı olarak artmaktadır ve termojenez için yakıt substratları KYD'ye kanalize edilir (Gasparetti ve ark 2003, Trayhurn ve ark 2005).

KYD-pozitif ve KYD-negatif denekler arasındaki soğuk kaynaklı termojenez farkı incelendiğinde, KYD'ye bağlı enerji harcamasının soğuk koşullar altında yaklaşık 200-400 kcal/gün olduğu tahmin edilmektedir, sıcak koşullarda bu değer çok daha düşük olacaktır. Günde sadece 10 kkal'lik küçük farklılıklar, uzun vadede vücut yağında önemli farklılıklara yol açabilir. Örneğin, 10 kcal/gün'lük bir fark, günde 1,1 g vücut yağına ve 10 yılda 4 kg vücut yağına eşittir. Bu durum, yaşlanma sırasında vücutta kademeli olarak yağ birikimiyle uyumludur. Gerçekten de kırklı yaşlarındaki KYD-negatif denekler, KYD-pozitif deneklere göre yaklaşık 6 kg daha fazla vücut yağına sahiptir (Yoneshiro ve ark 2011).

Dış ortam sıcaklıklarındaki mevsimsel değişiklikler de 18 FDG-PET/CT taraması ile KYD tespitinin yaygınlığını önemli ölçüde etkiler. Tahmin edildiği gibi, yetişkinlerde KYD'nin hem yaygınlığı hem de mutlak seviyeleri, soğuk kış aylarında daha yüksektir ve yaz aylarında daha düşüktür (Saito ve ark 2009).

Sıcaklık etkilerine ek olarak, KYD'nin yaygınlığı ve aktivitesi yaşla birlikte büyük ölçüde değişmektedir. 20-73 yaşları arasındaki 162 sağlıklı katılımcıyla yapılan bir çalışma ile, soğukta aktive edilen KYD prevalansının genç deneklerde (yirmili yaşlarda) %50'ye ulaştığını, ancak daha yaşlı deneklerde (>50 yaş) hızla %10'un altına düştüğü ortaya konulmuştur (Yoneshiro ve ark 2011). Yetişkinler için yapılan çoğu

retrospektif çalışma, KYD ile yaş arasında ters bir korelasyon olduğunu da bildirmektedir (Cypess ve ark 2009, Lee ve ark 2010, Pfannenberg ve ark 2010).

Çocuklarda ve ergenlerde yapılan araştırmalar, KYD'nin deneklerin %40'ından fazlasında mevcut olduğunu ve en yüksek KYD aktivitesinin 13 ila 15 yaş arasındaki gençlerde bulunduğunu göstermektedir. Toplu olarak, bu çalışmalar, yaşlandıkça KYD'nin yaygınlığının ve aktivitesinin azaldığını ima etmektedir (Gilsanz ve ark 2011).

Bir dizi kesitsel çalışma ayrıca KYD prevalansı ve aktivitesinin; BKİ, vücut yağı ve visseral yağ ile ters orantılı olduğunu göstermektedir. Boylamsal bir çalışma, daha düşük vücut ağırlıklarının daha aktif KYD ile ilişkili olduğunu bulmuştur (Lee ve ark 2010).

1.4.4. Kahverengi Yağ Dokusu ve Diyabet

KYD metabolizması, glukoz homeostazı ve çevre sıcaklığı arasındaki ilişki hem kemirgen hem de insan çalışmalarında kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Çalışmalar, KYD kütlesinin daha düşük kan glukoz seviyeleri ile korele olduğunu ve BKİ ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (Cypess ve ark 2009, Matsushita ve ark 2014). Ayrıca, KYD'nin aktivasyonu insülin duyarlılığını artırır (Lee ve ark 2014, Chondronikola ve ark 2015).

İnsanlarda düşük sıcaklıklara maruz kalma, KYD'ye glukoz alımını uyarır (Orava ve ark 2011). Hanssen ve arkadaşları, 10 günlük soğuk sıcaklıklara (14–15°) maruz kalmanın, T2DM'de insülin duyarlılığını ve iskelet kasının metabolik profilini iyileştirdiğini bildirdi (Hanssen ve ark 2015, 2016). Ek olarak Iwen ve arkadaşları, sağlıklı bireylerde soğuğa maruz kalmanın insülin sekresyonundan bağımsız olarak glukoz metabolizmasını iyileştirdiğini göstermiştir (Iwen ve ark 2017).

KYD'nin, soğuğa maruz kalma gibi çevresel uyaranlara UCP-1'i aktive ederek yanıt verme özelliği, sıcaklık arttıkça dokunun daha az aktif hale gelmesinin beklendiği anlamına gelir (Symonds ve ark 2019). Bu nedenle, küresel sıcaklıktaki kademeli artış teorik olarak KYD aktivitesindeki değişiklikler yoluyla metabolik sağlık ve diyabet gelişimi üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir.

Winn ve arkadaşlarının UCP-1 negatif ve vahşi tip (wild type) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada UCP-1 negatif ratların daha yüksek açlık kan şekeri seviyeleri sergilediği bulunmuştur (Winn ve ark 2017).

Ortam sıcaklığı ile GDM prevalansındaki bir varyasyonun ilk raporu 1994 yılında Brezilya'da Schmidt ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilmiştir. 1 saatlik ve 2 saatlik glukoz sonuçları, hava sıcaklıklarında 5–14°C'den 25–31°C'ye çıkmasıyla önemli ölçüde yükselmiştir. Bunun GDM prevalansında bir değişikliğe neden olmak için yeterli olduğu düşünülmektedir (Schmidt ve ark 1994).

Moses ve arkadaşlarının 2012-2014 yılları arasında yaptığı bir çalışmada, 7369 gebenin OGTT sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Bu değerlendirmeye göre 1 ve 2 saatlik tanı düzeyinde GDM prevalansı, genel prevalansa göre yazın daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %29 ve %28) (Moses ve ark 2016).

Vasileiou ve arkadaşlarının 7618 gebe kadını içeren ve 2018 yılında yayınlanan çalışmasına göre, GDM prevalansı mevsime göre önemli ölçüde farklılık göstermiştir (kış %28,1, yaz %39,2). GDM teşhisi konma olasılığı, yaz aylarında çok daha yüksek bulunmuştur. OGTT sırasında yaz aylarında 60, 120 ve 180. dakikalarda önemli ölçüde artan kan glukoz değerleri gözlenmiştir (Vasileiou ve ark 2018).

İklim değişkenliği ve çevresel sıcaklık, son zamanlarda insan sağlığının potansiyel doğrudan veya dolaylı belirleyicileri olarak ön plana çıkmıştır. GDM prevalansındaki mevsimsel eğilimler, yaz aylarında daha yüksek prevalansa sahip birkaç popülasyonda rapor edilmiştir. GDM-sıcaklık korelasyonunu açıklamak için birçok mekanizma önerilmiştir. Artan kanıtlar; sıcaklık, enerji harcaması ve yağ dokusu metabolizması arasındaki bağlantıyı desteklemektedir. Soğuk havaların neden olduğu kahverengi yağ dokusu termojenezi, insülin duyarlılığını artırmaktadır (Pace ve ark 2021).

GDM prevalansının sıcak yaz aylarında, soğuk kış aylarına göre daha yüksek seviyelerde olmasının KYD aktifliğine bağlanabilmesi ve bunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılabilmesi için bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Çalışma Popülasyonu ve Tasarım

Çalışmamız, Şubat 2021- Eylül 2022 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 6-12 haftalık gebe sağlıklı kadınlarla yapılan sözlü görüşme neticesinde gönüllü olarak katılımı kabul eden bireylerden sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş gönüllü onamı alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 27.01.2021 tarih ve 2021/48 numaralı onay kararı alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Gebeliğin 6-12. Haftaları arasında olmak
- 18-45 yaşları arasında olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- <18 yaş ve >45 yaş
- Daha önce diyabet tanısı almış olmak
- Gastrointestinal sistem hastalığına sahip olmak
- Endokrin sistem hastalığına sahip olmak
- Çalışma esnasında gebeliğin sonlanması

2.2. Örneklem Seçimi ve Veri Toplanması

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve 24-28. haftada GDM tanısı alan 30 gebe ve 30 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Katılımcıların takibi yapılmış olup 6-12. hafta ve OGTT aşaması olan 24-28. haftalarda alınan venöz kan örnekleri santrifüj edildikten sonra 1,5 ml'lik eppendorf tüplere konularak çalışma anına kadar -80 ºC'de muhafaza edildi. Rutin kan tetkiklerinden artan serum örneklerinden TMAO; ABSCIEX API 3200 LC/MS/MS cihazı ile, UCP-1 ise spektrofotometrik yöntemle Clariostar Microplate Reader (BMG Labtech) cihazı ile çalışıldı.

Rutin olarak çalışılan Glukoz, Trigliserit, Total Kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), tiroid uyarıcı hormon (TSH), insülin direnci için homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) ve insülin değerleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden alındı.

2.3. GDM Vaka Tanımı

Hastanede OGTT için tek ve iki adımlı stratejilerin her ikisi de kullanılmaktaydı.

GDM tanısında 75 gramlık OGTT'de IADPSG kriterleri baz alınmıştır. Açlık kan glukozu 92 mg/dl, yükleme sonrası 1. saat kan glukozu 180 mg/dl, 2. saat kan glukozu 153 mg/dl değerlerinden bir veya daha fazlası yüksek olan gebeler GDM grubuna dahil edildi.

İki adımlık stratejide 50 gramlık yükleme sonrası 1. Saat kan glukozu 130 mg/dl ve yukarısında olan gebelere 100 gram glukoz ile OGTT uygulandı. Carpenter & Coustan kriterlerine göre açlık kan glukozu 95 mg/dl, yükleme sonrası 1. saat kan glukozu 180 mg/dl, 2. saat kan glukozu 155 mg/dl ve 3. saat kan glukozu 130 mg/dl değerlerinden en az iki tanesi yüksek olan gebeler GDM grubuna dahil edildi.

2.4. Kontrol Grubu Seçimi ve Eşleştirme

Elimizde gebeliğinin ilk trimesterinde alınan serum ve plazma örnekleri ile bilgilendirilmiş gönüllü onam formu bulunan, 50 ve 75 gramlık OGTT'de normal kan glukozu gösteren ve yaş ve BKİ'leri GDM grubuna benzer olan 30 gebe kontrol grubuna dahil edildi.

GDM ve kontrol grubundaki gebelere demografik bilgi anketi uygulandı.

2.5. Serum TMAO Konsantrasyonlarının Ölçümü

Döteryumlu Trimetilamin-N-oksit (d9-TMAO), Cambridge Isotope Laboratories'den (Catalog: DLM-4779-1) satın alındı. Diğer tüm reaktifler, Sigma-Aldrich'den satın alındı.

Çalışma, Heaney ve arkadaşlarının çalışması modifiye edilerek gerçekleştirildi. Çalışmada TMAO için Q1 ve Q3 sırası ile en iyi atomik kütle birimi 59-76, d9-TMAO için ise 68-85 olarak belirlendi (Heaney ve ark 2016).

Analizler için serum numuneleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan ABSCIEX API 3200 Yüksek Performanslı Sıvı kromatografi-Kütle Spektrometresi/Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) cihazında Phenomenex Luna (50mmx4.6,5µ) C18 Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC) kolon kullanılarak Turbo Ion Spray Elektrospray kaynaklı pozitif modda çalışıldı. Analiz sırasında iki mobil faz kullanıldı. A pompasında %0,1'lik formik asit içeren HPLC grade su, B pompasında %0,1'lik formik asit içeren metanol akışı ile gradient oluşturuldu.

Çalışma anına kadar -80°C'de saklanan numuneler oda sıcaklığında çözdürülerek serum örnekleri boş eppendorf tüplere 250 µL olacak şekilde pipetlendi. Eppendorftaki numunelere internal standart olarak 100 µL TMAO'nun izotopu olan d_9-TMAO eklendi. Serumdan proteinleri ayırmak amacı ile denatürasyon işlemi uygulandı. Bunun için internal standart eklenmiş örneğe 1000 µL alkol ilave edilerek tüpler 30 saniye boyunca vortekslendi. Ardından 14.000 RPM'de 10 dakika boyunca santrifüj edilen örneklerden alınan süpernatantlar boş cam tüplere aktarıldı. Cam tüplerdeki sıvılar, azot gazı altında uçurulduktan sonra 250 µL HPLC grade su ilave edilerek vortekslendi. Çözünen numuneler HPLC viallere konarak kapakları kapatıldı ve otosamplere yerleştirilerek analiz için HPLC aracılığı ile cihaza enjekte edildi. Sonuçlar, LC-MS/MS cihazının 'Analyst Software' sisteminden elde edildi.

2.6. Serum UCP-1 Konsantrasyonlarının Ölçümü

UCP1 analizi, sandviç Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) prensibini kullanan Elabscience Human UCP-1 (Uncoupling Protein 1, Mitochondrial) ELISA kit (Houston, Texas) kullanılarak yapıldı ve uygulama aşamasında üretici firmanın protokolleri takip edildi. Protokole göre, en az 1 saat öncesinden oda sıcaklığında bekletilip vortekslenen numuneler dilüent ile ½ oranında dilüe edildi. Daha önceden insan UCP-1'e özgü antikor ile kaplanmış olan kuyucuklara 100 µL örnek ve standartlar eklenip spesifik antikor ile birleştirildi. 37°C'de 90 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı, her kuyucuğa 100µL

Biotinylated Detection Ab çalışma solüsyonu eklendi ve 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. 3 kez yıkama solüsyonu ile yıkanıp aspire edilen kuyucuklara 100µL human resource planning (HRP) eşlenik çalışma solüsyonu eklendi. 37°C'de 30 dakikalık inkübasyonun ardından plaka aspire edildi ve 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı. Daha sonra kuyucuklara 90µL Substrat Reaktifi ilave edilerek 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. 50µL Durdurma Solüsyonu eklenen plakalar Clariostar Microplate Reader cihazında 450 nm'de okundu.

2.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler *R* version 4.2.1 (The *R* Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; https://www.r-project.org) programı yardımıyla gerçekleştirildi. Analizler öncesinde verilerin normalliği Shapiro-Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri yardımıyla, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edildi. Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (çeyreklikler: 1.çeyreklik – 3.çeyreklik) olarak sunuldu.

İstatistiksel karşılaştırmalar iki adımda uygulandı. Birinci adımda, katılımcıların yaşları, beden kitle indeksleri ve laboratuvar bulgularının gruplar arası karşılaştırmaları (kontrol ve GDM hastaları arasında) bağımsız örneklem *t*-testi, Welch'in *t*-testi veya Mann Whitney *U* testi kullanılarak analiz edildi. İkinci adımda ise her bir gruptaki ölçümler aşamalar arası (6-12 ve 24-28. haftalar) karşılaştırmalarda bağımlı örneklem *t*-testi veya Wilcoxon testinden yararlanıldı. Anlam seviyesi %5 alındı.

3. BULGULAR

Çalışmaya 30 GDM'li hasta, 30 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 60 birey dahil edildi. Bireyler grup içi (6-12. hafta ve 24-28. hafta) ve gruplar arası (hasta-kontrol) serum TMAO, UCP-1 ve çeşitli biyokimyasal parametreler bakımından karşılaştırıldı.

Tüm gruplara ait veriler aşağıda verilen tablo ve grafiklerde özetlenmiştir. Tablo 3.1.'de çalışmaya katılanların demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları verilmiştir.

Kontrol ve GDM'li hastaların yaş ortalamaları (29,20 ± 4,99 vs. 29,97 ± 5,53, p =.575) ve BKİ değerleri (26,79 ± 5,45 vs. 27,13 ± 5,16, p = 0,807) benzerdi.

GDM'li hastaların hem 6-12. haftalardaki (118.73 ± 14.09 vs. 98.89 ± 31.23, p = 0,003) hem de 24-28. haftalardaki (206,73 ± 90,69 vs. 79,33 ± 37,01, p < 0,001) TMAO seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti. Ayrıca, sağlıklı kontrollerde ikinci aşamada TMAO seviyelerinde ilk aşamaya kıyasla anlamlı bir düşüş (p = 0,028), GDM'li hastalarda ise anlamlı bir artış gözlemlendi (p < 0,001).

GDM'li hastalar ve sağlıklı kontroller arasında 6-12. haftalarda serum UCP-1 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken [6,53 (4,56 – 8,12) vs. 6,53 (5,59 – 7,73), p = 0,246], 24-28. haftalara gelindiğinde GDM'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir [8,32 (6,77 – 9,80) vs. 9,73 (8,96 – 9,90), p = 0,047].

Kontrol grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir (p < 0,001).

GDM'li hastalarda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir (p < 0,001).

HOMA-IR indeks değerleri 6-12. haftalarda GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır [4,84 (2,99 – 6,32) vs. 2,87 (1,68 – 4,10), p = 0,003].

Açlık insülin seviyeleri 6-12. haftalarda GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır [24,05 (14,25 – 32,65) vs. 12,55 (9,55 –23,23), p = 0,005].

6-12. haftalarda, kontrol grubunda LDL seviyeleri GDM grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [87,4 (74,6 – 111,2) vs. 75,6 (63,15 – 89,05), p = 0,009].

6-12. haftalarda, kontrol grubunda Total Kolesterol seviyeleri GDM grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (172,90 ± 36,94 vs. 154,11 ± 24,56, p = 0,028).

Kontrol grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum trigliserit seviyeleri gözlenmiştir [228 (194,25 – 277,25) vs. 121 (96 – 139), p < 0,001].

GDM grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum trigliserit seviyeleri gözlenmiştir [224 (168,75 – 294) vs. 134 (104,75 – 152,75), p < 0,001].

Kontrol grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum LDL seviyeleri gözlenmiştir [107,8 (91,45 – 118,95) vs. 87,4 (74,6 – 111,2), p = 0,005].

GDM grubunda 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum LDL seviyeleri gözlenmiştir [104,6 (91,25 – 131,6) vs. 75,6 (63,15 – 89,05), p = 0,002].

Kontrol grubunda, 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum total kolesterol seviyeleri gözlenmiştir (218,93 ± 51,64 vs. 172,90 ± 36,94, p < 0,001).

GDM grubunda, 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum total kolesterol seviyeleri gözlenmiştir (202,73 ± 38,17 vs. 154,11 ± 24,56, p < 0,001).

GDM grubunda, 24-28. haftalarda, 6-12. haftalara göre daha yüksek serum TSH seviyeleri gözlenmiştir (2,29 ± 0,97 vs. 1,72 ± 0,75, p = 0,011).

Tablo 3.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

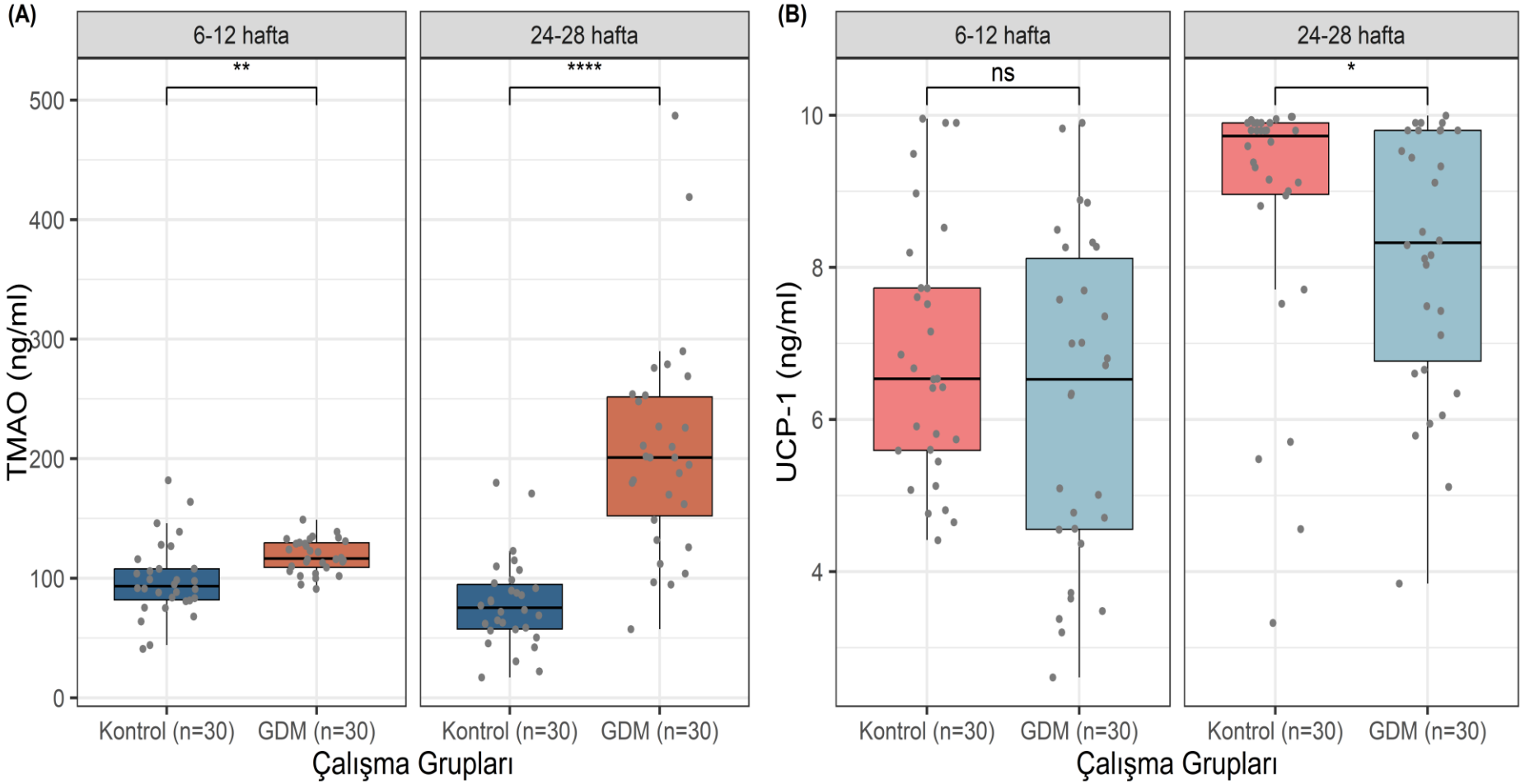
		Kontrol (*n*=30)	**GDM (*n*=30)**	***p*-değeri[a]**
Demografik Özellikler				
Yaş		29,20 ± 4,99	29,97 ± 5,53	0,575[1]
BKİ (kg/m^2)		26,79 ± 5,45	27,13 ± 5,16	0,807[1]
Laboratuvar Bulguları				
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	6-12. Hafta	85,72 ± 9,61	89,62 ± 8,80	0,113[1]
	24-28. Hafta	85,4 ± 9,85	100,2 ± 16,31	**<0,001[1]**
	p-değeri[b]	0,097[4]	**<0,001[4]**	
Trigliserit (mg/dl)	6-12. Hafta	121 (96 – 139)	134 (104,75 – 152,75)	0,153[2]
	24-28. Hafta	228 (194,25 – 277,25)	224 (168,75 – 294)	0,679[2]
	p-değeri[b]	**<0,001[4]**	**<0,001[4]**	
HDL (mg/dl)	6-12. Hafta	54 (49 – 62)	49 (45,75 – 57,75)	0,179[2]
	24-28. Hafta	49 (43,5 – 57,25)	49,5 (40,5 – 55)	0,706[2]
	p-değeri[b]	0,091[4]	0,289[4]	
LDL (mg/dl)	6-12. Hafta	87,4 (74,6 – 111,2)	75,6 (63,15 – 89,05)	**0,009[2]**
	24-28. Hafta	107,8 (91,45 – 118,95)	104,6 (91,25 – 131,6)	0,451[2]
	p-değeri[b]	**0,005[4]**	**0,002[4]**	
Total Kolesterol (mg/dl)	6-12. Hafta	172,90 ± 36,94	154,11 ± 24,56	**0,028[3]**
	24-28. Hafta	218,93 ± 51,64	202,73 ± 38,17	0,173[1]
	p-değeri[b]	**<0,001[5]**	**<0,001[5]**	

Tablo 3.1. Çalışmaya katılanların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları (Devam)

		Kontrol (*n*=30)	**GDM (*n*=30)**	***p*-değeri[a]**
AST (IU/L)	6-12. Hafta	14 (12 – 21,25)	17 (14,5 – 20)	0,376[2]
	24-28. Hafta	17 (13 – 19)	14 (13 – 18)	0,258[2]
	p-değeri[b]	0,439[4]	0,232[4]	
ALT (IU/L)	6-12. Hafta	11,5 (8,75 – 17,75)	13 (10,5 – 17,5)	0,327[2]
	24-28. Hafta	10 (8 – 14)	11 (9,25 – 12)	0,930[2]
	p-değeri[b]	0,262[4]	0,246[4]	
TMAO (ng/ml)	6-12. Hafta	98,89 ± 31,23	118,73 ± 14,09	**0,003[3]**
	24-28. Hafta	79,33 ± 37,01	206,73 ± 90,69	**<0,001[3]**
	p-değeri[b]	**0,028[5]**	**<0,001[5]**	
UCP-1 (ng/ml)	6-12. Hafta	6,53 (5,59 – 7,73)	6,53 (4,56 – 8,12)	0,246[2]
	24-28. Hafta	9,73 (8,96 – 9,90)	8,32 (6,77 – 9,80)	**0,047[2]**
	p-değeri[b]	**<0,001[4]**	**<0,001[4]**	
TSH (µIU/L)	6-12. Hafta	1,87 ± 1,25	1,72 ± 0,75	0,608[3]
	24-28. Hafta	2,01 ± 0,78	2,29 ± 0,97	0,223[3]
	p-değeri[b]	0,636[5]	**0,011[5]**	
HOMA-IR	6-12. Hafta	2,87 (1,68 – 4,10)	4,84 (2,99 – 6,32)	**0,003[2]**
Açlık İnsülin (mIU/ml)	6-12. Hafta	12,55 (9,55 – 23,23)	24,05 (14,25 – 32,65)	**0,005[2]**
Tokluk İnsülin (mIU/ml)	24-28. Hafta	46,55 (30,85 – 64,85)	51,15 (28,25 – 89,92)	0,209[2]

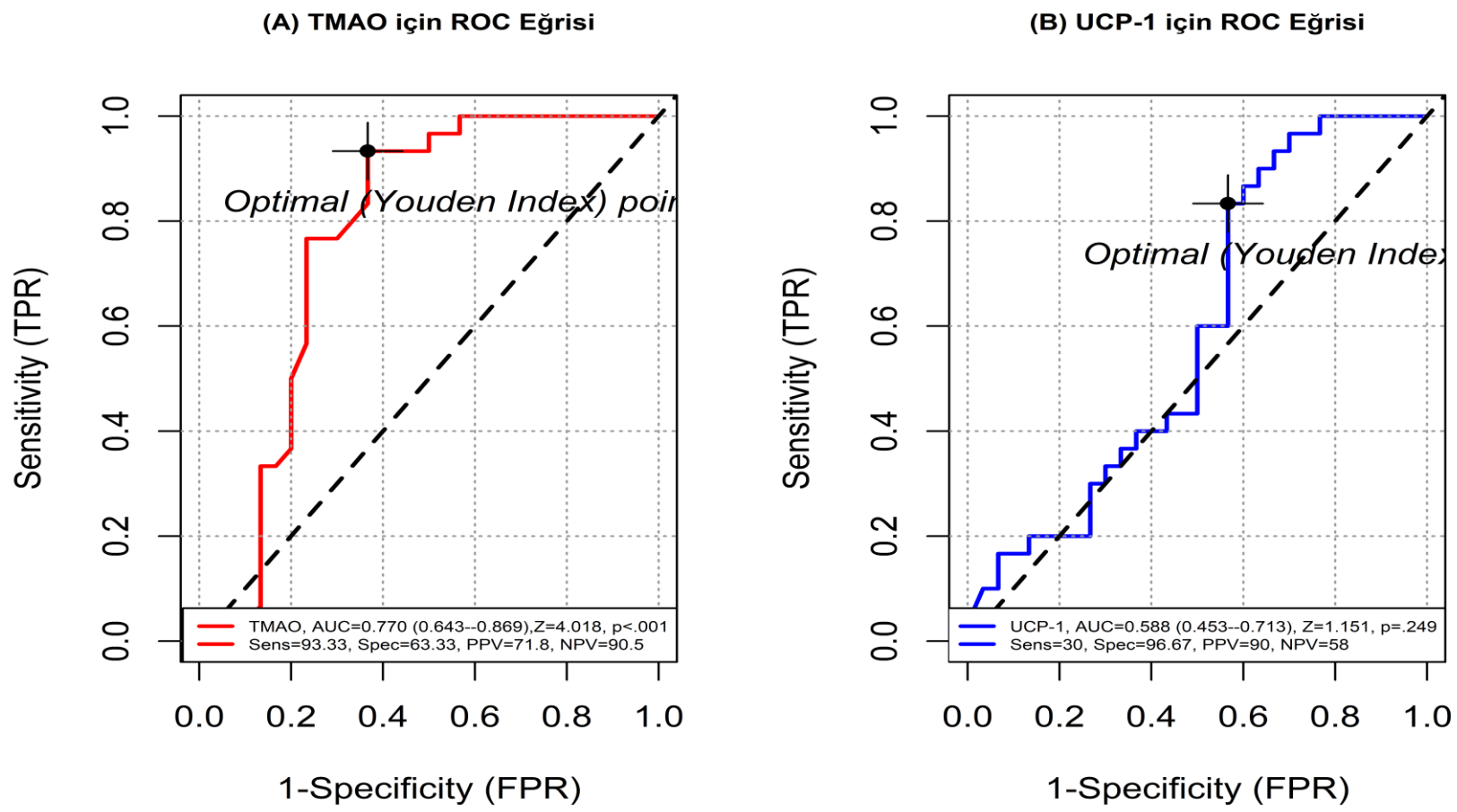
[1] Bağımsız örneklem t-testi
[2] Mann-Whitney *U* testi
[3] Welch'in t-testi

[4] Wilcoxon testi
[5] Bağımlı örneklem t-testi
p-değeri[a] gruplar arası karşılaştırmaları gösterir
p-değeri[b] grup içi (aşamalar) arası karşılaştırmaları gösterir



Grafik 3.1. Sağlıklı kontroller ile GDM'li hastaların 6-12 ve 24-28. haftalardaki TMAO (A) ve UCP-1 (B) düzeyleri

TMAO ve UCP-1'in GDM tanısındaki tanısal performansını değerlendirmek için ROC analizi uygulandı. ROC analizi sonucunda artan TMAO değerinin GDM tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olduğu saptandı (AUC=0,770, %95 GA=0,643-0,869, Z=4.018, $p < 0,001$). GDM tanısı için TMAO'nun en uygun kesim noktası 99 olarak belirlendi. Belirlenen kesim noktası için TMAO'nun GDM tanısındaki duyarlılığı %93,33, özgüllüğü %63,33, negatif tahmin değeri %71,8 ve pozitif tahmin değeri %90,5 olarak hesaplandı (Şekil 3.1.A). Fakat, UCP-1'in GDM tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bir belirteç olmadığına karar verildi (AUC=0,588, %95 GA=0,453-0,713, Z=1.151, p =0,249) (Şekil 3.1.B).



Şekil 3.1. ROC eğrileri

4. TARTIŞMA

GDM; anne ve bebekte ciddi komplikasyonlara yol açan, tüm dünyada önemli bir nüfusu etkileyen, ciddi halk sağlığı maliyetleri olan bir hastalıktır. GDM'nin gelişiminde sedanter yaşam, beslenme koşulları ve genetik yatkınlık gibi faktörlerin etkili olduğu düşünülse de altta yatan mekanizmalar henüz aydınlatılabilmiş değildir. Biz bu çalışmada gebeliğin ilk trimester ve OGTT aşaması kanlarında GDM gelişiminde rol oynadığını düşündüğümüz UCP-1 ve TMAO serum değerlerini GDM ve kontrol grubu arasında kıyaslayarak bu parametrelerin daha gebeliğin ilk haftalarında ilerde GDM geliştirme olasılığını tahmin etmek için kullanılarak GDM'nin daha gelişmeden önlenmesi veya GDM geliştikten sonra bu metabolitlere çeşitli yollardan müdahale edilerek GDM için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi konusunda yeni bir bakış açısı kazandırmayı amaçladık.

Gestasyonel diyabet tanısı için dünya genelinde ve Türkiye'de ortak olarak kullanılan bir yöntem ne yazık ki yoktur. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde de 50, 75 ve 100 gramlık glukoz yüklemelerinin tamamı kullanılmaktaydı. Bu sebeple ilgili değerler, IADPSG ve Carpenter & Coustan kriterlerine göre ayrı ayrı değerlendirilip tanılar konulmuştur.

GDM'nin erken evrede önlenebilmesini sağlayabilmek için GDM gelişiminde rolü olduğu düşünülen TMAO ve UCP-1 tayini yaptığımız çalışmaya 30 hasta ve 30 kontrol olmak üzere 60 gebe kadın dahil edilmiştir. Gruplardan ilk trimesterde (gebeliğin 6-12. haftası) ve OGTT aşamasında (24-28. hafta) alınan serum örnekleri hem gruplar arası hem de grup içinde dönemler arası karşılaştırılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında gebeliğinin ilk trimesterinde yer alan (6-12. hafta) ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvurup Bilgilendirmiş Gönüllü Onam Formu'nu doldurarak çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylerin serum ve plazmaları alınmıştır. Çalışmanın ikinci aşamasında OGTT yüklemesi yapılan bireylerin serum ve plazmaları alınmış ve Demografik Bilgi Anketi'ni doldurmaları istenmiştir. Bu kanlardan TMAO, UCP-1, insülin, açlık glukoz, ALT, AST, TSH, trigliserit, total kolesterol, HDL ve LDL değerleri incelenmiş, ayrıca bireylerin yaş ve gebelik öncesi BKİ değerleri karşılaştırılmıştır.

TMAO, son zamanlarda sıklıkla araştırılan ve birçok çalışmaya konu olan, faydalı ve zararlı etkileri olduğu savunulan bir metabolittir. Yapılan çalışmalar büyük oranda TMAO'nun kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkilerine yoğunlaşmış olup diyabet ve özellikle gestasyonel diyabet ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan bu çalışmada, gebelik döneminde GDM geliştiren kadınlarda gebeliğin başı ve ortalarındaki TMAO seviyelerindeki değişimin GDM gelişimi için bir belirteç olup olamayacağını belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaçla, GDM'li bireyler ve sağlıklı kontroller serum TMAO seviyeleri bakımından kıyaslanmıştır.

Gestasyonel diyabet ile TMAO arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik yapılan ilk çalışma, Li ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı Çin'in Wuhan kentinde gerçekleştirilen vaka kontrol çalışması ve prospektif kohort çalışmasını içeren 2 aşamalı bir araştırmadır. Vaka kontrol çalışmasında, 433 GDM ve 433 kontrol arasında, gebeliğin ortalama 27. haftasında alınan plazmalardan TMAO, açlık glukoz, insülin, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol seviyelerinin kıyaslaması yapılmıştır. Bu kıyaslamaya göre, GDM'li bireylerde daha yüksek plazma TMAO, açlık glukoz, insülin ve trigliserit seviyeleri görüldü. Bunlara ek olarak GDM'li bireylerde daha yüksek gebelik öncesi BKİ ve aile diyabet öyküsü bildirilmiştir. Prospektif tasarımlı kohort çalışmasında ise gebeliğin ortalama 16. haftasında ve 28-32. haftalarda OGTT kan örnekleri alınan 276 GDM ve 552 sağlıklı kontrolde serum TMAO, açlık plazma glukozu, insülin seviyesi, HDL, LDL, trigliserit ve total kolesterol kıyaslaması yapıldı. Buna göre, daha sonra GDM geliştiren kadınların gebelik öncesi BKİ'si daha yüksekti. Bu bireylerde daha yüksek açlık plazma glukozu, insülin ve trigliserit konsantrasyonları; daha yüksek HOMA-IR indeksi gözlenmiştir. Bu çalışmada, ortalama 16. haftada TMAO'nun plazma konsantrasyonları GDM'li kadınlarda önemli ölçüde daha yüksekti ve bu durum vaka kontrol çalışması ve bizim çalışmamız ile tutarlıdır. Ancak bu prospektif tasarımlı vaka kontrol çalışmasında 2. ve 3. trimester kanları kendi aralarında kıyaslanmışken bizim çalışmamızda daha erken aşama olan 1. trimester değerleri ile OGTT değerleri kıyaslanmıştır. Bu kıyas, çalışmamızın bu iki çalışmadan belirgin farkıdır. Çalışmamız her iki çalışma ile paralel sonuçlar vermiş olup GDM'li bireylerde OGTT aşamasında daha yüksek serum TMAO düzeyleri gözlenmiştir (Li ve ark 2018). İlk trimesterde de GDM'li bireylerde, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum TMAO seviyeleri izlenmiştir.

Plazma TMAO konsantrasyonlarının glukoz metabolizmasına nasıl dahil olduğunu açıklayan biyolojik mekanizmaların hala açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. İlk olarak TMAO'nun bozulmuş glukoz toleransını şiddetlendirdiği, hepatik insülin sinyalini engellediği ve yağ dokusu iltihabını teşvik ettiği bildirilmiştir (Gao ve ark 2014).

Diğer verilerle tutarlı olarak azalmış TMAO konsantrasyonları ile sonuçlanan FMO3 inhibisyonunu takiben plazma glukozu ve insülinde önemli düşüşler gözlenmiştir (Shih ve ark 2015). Bu rapor, FMO3-TMAO yolağının diyabet ve diğer metabolik işlev bozukluklarının patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Huo ve arkadaşları Çin'in Tianjin kentinde 243 GDM ve 243 kontrol ile yaptığı bir iç içe vaka kontrol çalışmasında TMAO metabolik yolu baz alınarak TMA dönüşüm oranı (TMA_R) ve TMAO dönüşüm oranı ($TMAO_R$) denen iki yeni tanım ortaya koymuşlardır. Buna göre TMA_R, TMA'nın betain, L-karnitin ve kolinklorürün toplam miktarına oranı; $TMAO_R$ ise TMAO'nun TMA'ya oranı olarak hesaplanmıştır. Buna göre, GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşük betain, L-karnitin, kolinklorür ve TMAO seviyeleri bildirilirken daha yüksek serum TMA seviyeleri bildirilmiştir. TMA ve TMA_R doğrusal olarak GDM riski ile ilişkili bulunmuştur. TMAO ile GDM riski arasındaki ilişkiye ilişkin birkaç farklı açıklama vardır. Buna göre; GDM ile TMAO arasındaki ilişki 'U' şeklinde görülmektedir çünkü diyet gibi birçok faktör serum TMAO konsantrasyonlarını etkilemektedir. Popülasyonlara göre TMAO seviyelerinin, farklı popülasyonlarda farklı ilişkilerinin olup olmadığının da araştırılması gerekmektedir. Bu bağlamda eğer TMAO eğrisi sağa kayarsa artmış TMAO, artmış GDM riski ile ilişkilendirilebilir. Bir diğer faktör, TMAO ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının gebelik süresince değişebildiğidir. Buna göre TMAO konsantrasyonları gebelik haftası ile birlikte artarsa geç gebelikte artmış TMAO seviyeleri artmış GDM riski ile ilişkilendirilebilir. Başka bir faktör ise bizim çalışmamız dahil olmak üzere TMAO ile GDM arasında pozitif ilişki ortaya koyan çalışmalarda TMA ve kolinklorür, betain ve L-karnitin gibi diğer TMAO metabolitlerinin seviyelerinin ölçülmemesidir. Huo ve arkadaşları, erken gebelikte TMAO ve metabolitleri olan L-karnitin, betain ve kolinklorürün belirli eşik değerlerin altına düşmesi ile GDM riskinin keskin bir şekilde arttığını ortaya koymuşlardır (Huo

ve ark 2019). TMA_R, bağırsak mikrobiyotasının betain, L-karnitin ve kolinden TMA oluşturma hızı ile orantılıyken $TMAO_R$, yani TMA'nın TMAO'ya dönüşümü karaciğer kaynaklı FMO3'ün aktivitesi ile orantılıdır. GDM ile TMA ilişkisini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır ve ikisi arasındaki biyolojik bağlantı hala belirsizliğini korumaktadır.

Endoplazmik retikulum kalsiyum depolarından TMA kaynaklı hücre içi kalsiyum mobilizasyonu, ER stresine katkıda bulunur. İlginç bir şekilde ER stresi, obezite ve diyabet gibi birçok metabolik hastalıkta yer alan önemli bir mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır. ER stresi anormal transkripsiyonel düzenlemeye, değiştirilmiş gen ekspresyonuna, iyon kanalı yetmezliğine, dismetabolizmaya, bozulmuş sinyallemeye, oksidatif strese ve iltihaplanmaya yol açabilir. Bu nedenle, yüksek TMA, ER stresini artıran etkilere neden olabilir (Schönthal 2012; Chhibber-Goel ve ark 2016).

Verilerimiz daha yüksek TMAO seviyeleri ile GDM gelişimi arasında bir kanıt sağlasa da TMAO'nun herhangi bir nedensel veya kompanse edici bir yolağa dahil olup olmadığı henüz belli değildir. TMAO ve GDM arasındaki bu ilişkinin nedensel olmayan açıklamaları da olabilir. Örneğin değişen TMAO konsantrasyonları basitçe bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin bir sonucu olabilir. Ek olarak et ürünleri tüketiminden veya diyet modellerinden kaynaklanan potansiyel değişiklik, gelecekteki çalışmalarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyan TMAO'dan bağımsız bir mekanizma ile GDM riskini artırabilir.

Bu nedenle, potansiyel olarak sınırlı genellenebilirlik dikkate değerdir ve bulguların diğer popülasyonlara genellenebilir olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KYD, soğuk gibi çeşitli uyaranlar ile aktifleşir ve insülin duyarlılığı artar. Bu durumu takiben KYD'ye glukoz alımı artmaktadır. Buna ek olarak BYD lipolizi ve yağ asidi oksidasyonu gibi katabolik olaylar KYD aktivitesine paralel olarak artar ve KYD'nin artmış substrat ihtiyacına yanıt olarak bu yakıtlar KYD'ye kanalize edilmektedir. KYD'nin BYD ve diğer dokularda olmayan bu özelliği, insülin ve glukoz metabolizmasındaki önemini göz önüne sermektedir ve diyabet gelişimi ile bir bağlantısı olabileceğini düşündürmektedir (Stanford ve ark 2012).

İnsanlarda soğuğa maruz kalma ile KYD'nin uyarılması dokuya glukoz alımını artırmıştır. İnsanlarda soğuk maruziyetinin insülin sekresyonuna bağımlı veya bağımsız olarak glukoz metabolizmasını iyileştirdiği bildirilmiştir (Hanssen ve ark 2016, Iwen ve ark 2017).

Neuregulin-4 (NRG4) yakın zamanda farelerde diyete bağlı insülin direncine ve hepatik steatozise karşı koruma sağlayan yeni ve ağırlıklı olarak KYD tarafından salgılanan bir adipokin olarak kabul edilmiştir. Wang ve arkadaşları, NRG4 eksikliği olan farelerde yüksek yağlı beslenmeden sonra artmış insülin direnci ve hepatik steatoz olduğunu göstermişlerdir. Tersine, NRG4'ü aşırı eksprese eden fareler, yüksek yağlı bir diyete maruz bırakıldıklarında daha az vücut ağırlığı artışı ve daha iyi insülin duyarlılığı gösterdiler (Wang ve ark 2014). Kralisch ve arkadaşları, NRG4 seviyelerini 74 GDM ve 74 kontrol arasında kıyaslamış ve GDM'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük NRG4 seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (Kralisch ve ark 2018). Villarroya ve arkadaşları NRG4 seviyelerinin irisin, adiponektin, fibroblast büyüme faktörü-21 ve anjiyopoietin benzeri protein 8 dahil olmak üzere KYD fonksiyonunun diğer belirteçleri ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (Villarroya ve ark 2017). Buna göre GDM'li bireylerde KYD fonksiyonunun azaldığı söylenebilir. Biz de çalışmamızda UCP-1 ölçümü ile dolaylı olarak KYD'nin miktar ve fonksiyonunu değerlendirdik ve 24-28. haftalarda GDM'li bireylerde UCP-1'in, dolaylı olarak da KYD'nin miktar ve fonksiyonunun sağlıklı kontrollere göre daha az seviyelerde olduğunu gözlemledik. 6-12. haftalarda ise sağlıklı kontroller ve GDM'li bireyler arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre GDM geliştiren bireylerde OGTT aşamasında daha düşük UCP-1 seviyeleri bulunmaktadır ancak UCP-1 seviyeleri ilk trimesterde hasta ve kontrol arasında farklılaşmamaktadır. Kontrol ve ileride GDM

geliştirecek olan bireylerde UCP-1 seviyelerinin tam olarak gebeliğin hangi döneminde farklılaştığının tespit edilebilmesi için OGTT dönemi ile daha önceki haftalardaki UCP-1 seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bir dizi epidemiyolojik çalışma, mevsimsellik, çevre sıcaklığı ve GDM riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmalar etnik köken, coğrafi enlem, çevre sıcaklığındaki yerel değişkenlik ve klinik teşhis kriterleri açısından geniş bir heterojenlik yelpazesini yakalar. Literatürde ilişkilendirme eksikliği ve uyumsuz bulgular da bildirilmesine rağmen, çok sayıda araştırma sıcak yaz aylarında GDM prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgular, çevresel sıcaklığı GDM ile sonuçlanan insülin sinyali ve glukoz metabolizmasındaki patofizyolojik değişikliklere bağlayan potansiyel mekanizmalar hakkında ilgi çekici bilgiler sağlar (Booth ve ark 2017, Pace ve ark 2021).

KYD'nin soğuk maruziyetine yanıt olarak UCP-1 aktivasyonunu artırması, yüksek sıcaklıklarda dokunun daha az aktif olduğunu düşündürmektedir. Soğuk havalarda aktifleşen KYD'ye glukoz alımının artması ve insülin duyarlılığının iyileşmesi, GDM insidansının kış aylarında azalıp yaz aylarında arttığını rapor eden literatür ile de paraleldir. Ancak ortam sıcaklıklarının glukoz metabolizmasına etkisini, diğer etmenleri elimine etmeden direkt olarak KYD'ye bağlamak sağlıklı sonuçlar sağlamayacaktır. Çalışmamızda kısıtlı hasta sayısı sebebiyle mevsimlere göre gruplama yapılamadı. Daha yüksek sayıda katılımcı içeren, D vitamini gibi mevsimsellikten etkilenen faktörler elimine edilerek GDM prevalansının yaz ve kış mevsimlerine göre değişimi çalışmalarda araştırılmalıdır.

Gunawardana ve Piston, Stanford ve Goodyear, Liu ve ark. çeşitli çalışmalar ile KYD transplantasyonunun, kilo kaybından bağımsız olarak diyabetik farelerde öglisemi ve glikoz toleransını geri kazandırdığı fikrini desteklemektedir. Genel olarak kanıtlar KYD transplantasyonunun yani artmış KYD kütlesinin, diyete bağlı obeziteyi azaltarak ve dolaşımdaki glukozu bertaraf ederek sistemik insülin duyarlılığı ve glikoz metabolizması üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Gunawardana ve Piston 2012; Liu ve ark 2013; Stanford ve Goodyear 2013). KYD transplantasyonu bozulmuş glukoz metabolizmasında olumlu sonuçlar verse de bu yöntemin insanlarda özellikle de gebelerde uygulanabilirliği konusunda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bildiğimiz kadarıyla GDM'li ve sağlıklı gebelerde UCP-1 seviyelerini karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda GDM'li bireyler ve sağlıklı kontrollerde 6-12. ve 24-28. haftalardaki UCP-1 seviyelerini karşılaştırdık. 6-12. haftalarda hasta ve kontroller arasında serum UCP-1 seviyeleri bakımından anlamlı bir fark bulunamasa da, 24-28. haftalara gelindiğinde GDM'li bireylerin daha düşük serum UCP-1 seviyeleri gösterdiği görülmüştür. Daha düşük serum UCP-1 seviyeleri ve daha az miktar ve aktiflikteki KYD'nin glukoz metabolizmasındaki bozulma ve GDM gelişimi ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Gebelerde KYD tespiti için 18 FDG-PET/CT yönteminin kullanılması, Amerikan Radyoloji Koleji Yönerge ve Standartlar Komitesi'nce önerilmemektedir (American College of Radiology 2018). Bu sebeple KYD'nin tespiti UCP-1 ölçümü ile dolaylı olarak yapılmıştır ve GDM'li bireylerde düşük KYD miktarı bildiren literatüre paralel olarak GDM'de sağlıklı kontrollere göre düşük UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir.

Çalışmamızda hem GDM'li bireylerde hem de sağlıklı kontrollerde 24-28. haftalarda, ilk trimestere göre artmış serum UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir ancak GDM geliştiren bireylerde bu artış daha düşük miktarlarda olmuştur. UCP-1 seviyelerinin ve dolaylı olarak KYD miktar ve aktivitesinin bazı bireylerde gebelik başlangıcına göre daha az artması; glukoz metabolizmasında bozulmalar ve GDM gelişimi ile sonuçlanabilir.

Zhou ve arkadaşları, plasental büyüme faktörünün (PIGF), GDM'de KYD aktivitesi üzerinde nasıl bir etkisi olduğunu aydınlatmak amacıyla 73 GDM ve 91 sağlıklı kontrol üzerinde bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada KYD aktivitesi, kızılötesi termografi kullanılarak ölçülmüştür. Görüntüler, birey dik pozisyonda oturmuş, başı nötr konumda ve dümdüz ileri bakarken ön boyun ve üst göğüste bir termal görüntüleme kamerasının varlığı ile elde edilmiştir. Uzak kızılötesi termografi ölçümlerinin sonunda supraklaviküler bölgede GDM'li bireylerde kontrol grubuna göre daha düşük cilt sıcaklığı elde edilmiştir. O bölgede daha düşük cilt sıcaklığı, azalmış KYD aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. GDM'li bireylerde daha düşük PIGF seviyeleri bildirilmiş, ayrıca in vitro olarak kahverengi adiposit üretiminde PIGF'in yararlı rolü olduğu gösterilmiştir. Bunun için insan embriyolarının intrakapsüler KYD'sinden izole edilen ve in vitro olarak yetiştirilen hücrelerin PIGF ile tedavisi,

adipositlerdeki UCP-1 miktarını doza bağlı olarak artırmıştır. Buna göre Zhou ve ark, UCP-1 miktarını artırmak gibi yollarla fonksiyonel kahverengi adipositlerin üretiminde PlGF'nin yararlı rolünü göstermiştir (Zhou ve ark 2018).

UCP-1'in çeşitli yollardan indüklenmesi ile KYD aktivasyonunun sağlanmasına yönelik tedavilerin güvenilirliğinin onaylanmasının ardından GDM henüz oluşmadan bir koruyucu olarak ya da GDM'li gebelerde tedavi edici bir yöntem olarak uygulanabilirliği kapsamlı çalışmalar ile ortaya konmalıdır.

TMAO ve UCP-1'in GDM tanısındaki tanısal performansları ROC analizi ile değerlendirildiğinde 6-12. haftalarda artan TMAO değerlerinin GDM tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bir biyobelirteç olduğu belirlenmiştir. Ancak UCP-1'in 6-12. haftalarda GDM tanısı için istatistiksel olarak anlamlı bir biyobelirteç olmadığına karar verilmiştir. Buna göre ilk trimesterdeki gebelerin GDM geliştirme risklerinin tespiti için serum TMAO seviyeleri ölçülüp, yüksek serum TMAO seviyeleri gösteren gebelerde TMAO oluşumunu azaltıcı diyet ve benzer müdahaleler uygulandığında GDM riskinde azalma gerçekleşmesinin mümkün olabileceğini düşünmekteyiz.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

TMAO ile GDM arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma mevcuttur. Bildiğimiz kadarıyla ilk trimester ile OGTT aşamasındaki serum TMAO seviyelerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız gebeliğin başlangıcında ve ortalarındaki TMAO seviyelerini GDM ve sağlıklı kontroller arasında kıyaslayan ilk çalışmadır. Çalışmamızda GDM'li bireylerin OGTT aşamasında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek serum TMAO seviyeleri gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca OGTT sonrası GDM tanısı alan bireylerin gebeliklerinin erken döneminde daha yüksek serum TMAO seviyeleri gösterdiği gözlenmiştir.

Bildiğimiz kadarıyla UCP-1 seviyelerinin GDM ve sağlıklı kontroller arasındaki ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk çalışmadır. Çalışmamızda 24-28. haftalarda GDM grubunda, sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum UCP-1 seviyeleri gözlenmiştir. GDM'li bireylerde daha düşük serum UCP-1 değerlerinin varlığı hipotezimiz ile uyumludur ve GDM gelişiminde düşük serum UCP-1 ve dolaylı olarak da daha az miktar ve aktivitedeki KYD'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki en büyük eksiklik vaka sayısının azlığıdır. Pandemi sebebi ile hastaneye başvurular azalmış, ilk trimesterde gelen hastalar OGTT aşamasında başka bir hastaneye yönelmiş veya bireyler OGTT yaptırmak istememiştir. Bu sebeple hastaların takibi yapılamamış olup daha yüksek vaka sayısına ulaşılamamıştır. Birden fazla merkezli bir çalışma olması amacıyla Konya Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nden numune toplamak için girişimlerde bulunulmuş ancak yine pandemi ve çeşitli sebeplerle başarılı olunamamıştır. Tüm bunlara rağmen kısıtlı sayıdaki örneklemimiz, daha yüksek örneklemli çalışmalarla paralel sonuçlar vermiş ve hipotezlerimizin doğru olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamızdaki bir diğer eksiklik bireylerin besin tüketimi ile ilgili elimizde herhangi bir veri bulunmamasıdır. Serum TMAO ve UCP-1 düzeylerinin diyetle bir miktar etkilendiği rapor edilse de çalışmamızda diyet etkeni, kontrollü besleme uygulamasının mümkün olmaması ve bireylerin besin tüketim sıklığı formu doldurmak istememesi gibi sebepler ile göz ardı edilmiştir. Bundan sonraki çalışmalarda diyet etkisini tüm gruplarda eşitlemek için kontrollü besleme

uygulanmasının optimal sonuçlar elde etmek için en iyi seçenek olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamız yalnızca Konya ilinde yürütülmüştür. Bu sebeple çıkan sonuçları tüm ülke ve tüm popülasyona genelleyebilmek için çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum TMAO ölçümünün, gebeliğin ilk trimesterinde GDM tanısı için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildiriyoruz. GDM gelişimini önlemek için yüksek serum TMAO seviyeleri gösteren gebeler takip edilip serum TMAO seviyelerini düşürücü müdahaleler uygulanabilir ve bu sayede gebelik boyunca daha düşük seviyelerde serum TMAO seviyeleri ve buna bağlı olarak da normal glukoz ve insülin toleransı gözlenebilir.

UCP-1 ve TMAO seviyeleri ile GDM geliştirme riski arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı ve altta yatan diğer mekanizmaların aydınlatılabilmesi için çok merkezli ve daha geniş çapta gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

Ahmad B, Serpell CJ, Fong IL, Wong EH, 2020. Molecular Mechanisms of Adipogenesis: The Anti-adipogenic Role of AMP-Activated Protein Kinase. Frontiers in Molecular Biosciences, 7, 76. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00076

Ahmad B, Vohra MS, Saleemi MA, Serpell CJ, Fong IL, Wong EH, 2021. Brown/Beige adipose tissues and the emerging role of their secretory factors in improving metabolic health: The batokines. Biochimie, 184, 26–39. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.01.015

Alberti KGMM, Zimmet PZ, 1998. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. Diabetic Medicine, 15(8), 539–53.

Alexander Iwen K, Backhaus J, Cassens M, Waltl M, Hedesan OC, Merkel M, Heeren J, Sina C, Rademacher L, Windjäger A, Haug AR, Kiefer FW, Lehnert H, Schmid SM, 2017. Cold-induced brown adipose tissue activity alters plasma fatty acids and improves glucose metabolism in men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 102(11), 4226–34. https://doi.org/10.1210/jc.2017-01250

American College of Radiology, 2018. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. Reston, VA.

American Diabetes Association., 2004. Gestational Diabetes Mellitus. In Diabetes Care, 27(1),588–90. http://diabetesjournals.org/care/articlepdf/27/suppl_1/s88/460096/zdc10104000s88.pdf

American Diabetes Association, 2011. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 1 January 2011; 34 (1), 11–61. https://doi.org/10.2337/dc11-S011

American Diabetes Association, 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In Diabetes Care, 37 (1), 81-90. https://doi.org/10.2337/dc14-S081

American Diabetes Association, 2020. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes-2020. In Diabetes Care, 43, 183–192. https://doi.org/10.2337/dc20-S014

Arshad R, Karim N, Hasan JA, 2014. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. Pakistan Journal of Medical Sciences, 30(2), 240–44. https://doi.org/10.12669/pjms.302.4396

Bae S, Ulrich CM, Neuhouser ML, Malysheva O, Bailey LB, Xiao L, Brown EC, Cushing-Haugen KL, Zheng Y, Cheng TYD, Miller JW, Green R, Lane DS, Beresford SAA, Caudill MA, 2014. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the women's health initiative observational study. Cancer Research, 74(24), 7442–52. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1835

Bağcı G, Çıbık S, Pınarbaşı H, 2022. Brown/Beige Adipose Tissue: Novel Players in the Fight Against Obesity. Aurum Journal of Health Sciences, 4 (3) , 129-152 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/ajhs/issue/74670/1140424

Becerril S, Gómez-Ambrosi J, Martín M, Moncada R, Sesma P, Burrell, MA, Frühbeck, G, 2013. Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. Histology and Histopathology, 28(11), 1411–25. https://doi.org/10.14670/HH-28.1411

Bennett BJ, Vallim TQDA, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, Allayee H, Lee R, Graham M, Crooke R, Edwards PA, Hazen SL, Lusis AJ, 2013. Trimethylamine-N-Oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. Cell Metabolism, 17(1), 49–60. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.011

Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, de La Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, van Aerde J, 2002. Screening for gestational diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 24(11), 894–903. https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)31047-7

Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile De Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A, 2004. Flexible treatment of Gestational Diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabetes Metab, 30, 237–80. www.e2med.com/dm

Booth GL, Luo J, Park AL, Feig DS, Moineddin R, Ray JG, 2017. Influence of environmental temperature on risk of gestational diabetes. Cmaj, 189(19), 682-89.

Buchanan TA, Kjos SL, Montoro M, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A, 1994. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. Diabetes Care, 17, 275–83.

Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R, 2007. What is gestational diabetes?. Diabetes Care, 30(2), 105-11. https://doi.org/10.2337/dc07-s201

Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A, 2004. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. Diabete Metab 30, 237–43.

Cannon B, Nedergaard J, 2004. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance. Physiol Rev, 84, 277–359. https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003.

Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F, 2018. Trimethylamine N-oxide: A link among diet, gut microbiota, gene regulation of liver and intestine cholesterol homeostasis and HDL function. International Journal of Molecular Sciences, 19(10), 3228. https://doi.org/10.3390/ijms19103228

Carpenter MW, Coustan DR, 1982. Criteria for screening tests for gestational diabetes. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 144(7), 768–73. https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90349-0

Catalano PM, 2014. Trying to understand gestational diabetes. Diabetic Medicine, 31(3), 273–281. https://doi.org/10.1111/dme.12381

Chhibber-Goel J, Gaur A, Singhal V, Parakh N, Bhargava B, Sharma A, 2016. The complex metabolism of trimethylamine in humans: Endogenous and exogenous sources. Expert Reviews in Molecular Medicine, 18 (8). doi:10.1017/erm.2016.6

Chondronikola M, Porter C, Lidell ME, Sidossis LS, 2015. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in Humans. In Diabetes, 64 (6), 14–15. https://doi.org/10.2337/db15-0147

National Diabetes Data Group, 1979. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes, 28, 1039-57. http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/28/12/1039/350249/28-12-1039.pdf

Coustan DR, 2013. Gestational diabetes mellitus. Clinical Chemistry, 59(9), 1310–21. https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.203331

Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR, Medi-Cal School, H. (2009). Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. N Engl J Med, 360, 1509-17.

Cypess AM, White AP, Vernochet C, Schulz TJ, Xue R, Sass CA, Huang TL, Roberts-Toler C, Weiner LS. Sze C, Chack, AT, Deschamps LN, Herder LM, Truchan N, Glasgo, AL, Holman AR, Gavrila A, Hasselgren PO, Mor, MA, Molla M, Tseng YH, 2013. Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. Nature Medicine, 19(5), 635–39. https://doi.org/10.1038/nm.3112

Dambrova M, Latkovski G, Kuka J, Strele I, Konrade I., Grinberga S, Hartmane D, Pugovics O, Erglis A, Liepinsh E, 2016. Diabetes is Associated with Higher Trimethylamine N-oxide Plasma Levels. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 124(4), 251–56. https://doi.org/10.1055/s-0035-1569330

Desjardins EM, Steinberg GR, 2018. Emerging Role of AMPK in Brown and Beige Adipose Tissue (BAT): Implications for Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. Current Diabetes Reports, 18(10). https://doi.org/10.1007/s11892-018-1049-6

Diem P, Ducluzeau PH, Scheen A, 2022. The discovery of insulin. Diabetes Epidemiology and Management, 5, 100049. https://doi.org/10.1016/j.deman.2021.100049

Dumas ME, Maibaum EC, Teague C, Ueshima H, Zhou B, Lindon JC, Nicholson JK, Stamler J, Elliot P, Chan Q, Holmes E, 2006. Assessment of analytical reproducibility of 1H NMR spectroscopy based metabonomics for large-scale epidemiological research: the INTERMAP Study. Analytical chemistry, 78(7), 2199-2208.

Duran A, Śaenz S, Torrejón MJ, Bordí UE, del Valle L, Galindo M, Perez N, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Pérez-Ferre N, Cusihuallpa I, Jiḿenez S, de La Torre NG, Ferńandez MD. Montañez C, Familiar C, Calle-Pascual AL, 2014. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos gestationaldiabetes study. In Diabetes Care, 37 (9), 2442–50. https://doi.org/10.2337/dc14-0179

Ebrahimzadeh Leylabadlo, H, Sanaie S, Sadeghpour Heravi F, Ahmadian Z, Ghotaslou R, 2020. From role of gut microbiota to microbial-based therapies in type 2-diabetes. In Infection, Genetics and Evolution, 81, 104268. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104268

Farmer SR, 2006. Transcriptional control of adipocyte formation. Cell Metabolism, 4(4), 263–73. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.07.001

Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y, 2012. Mechanism of Fatty-Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria. Cell, 151(2), 400–13. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.010.

Feleke BE, Feleke TE, Adane WG, Kassahun MB, Girma A, Alebachew A, Misgan E, Mekonnin AW, Guadie W, Engedaw HA, Gebeyehu M, Biadglegne F, 2022. Maternal and newborn effects of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. Primary Care Diabetes, 16(1), 89–95. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.09.007

Frontini A, Cinti S, 2010. Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ. Cell Metabolism, 11(4), 253–56. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.004

Gao X, Liu X, Xu J, Xue C, Xue Y, Wang Y, 2014. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. Journal of Bioscience and Bioengineering, 118(4), 476–81. https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.03.001

Gasparetti AL, de Souza CT, Pereira-da-Silva M, Oliveira RLGS, Saad MJA, Carneiro EM, Velloso LA, 2003. Cold exposure induces tissue-specific modulation of the insulin-signalling pathway in Rattus norvegicus. Journal of Physiology, 552(1), 149–62. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.050369

Ghassibe-Sabbagh M, Mehanna Z, Farraj LA, Salloum AK, Zalloua PA, 2019. Gestational diabetes mellitus and macrosomia predispose to diabetes in the Lebanese population. Journal of Clinical and Translational Endocrinology, 16, 100815 https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100185

Gilsanz V, Chung SA, Jackson H, Dorey FJ, Hu HH, 2011. Functional brown adipose tissue is related to muscle volume in children and adolescents. Journal of Pediatrics, 158(5), 722–26. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.11.020

Gluick TC, Yadav S, 2003. Trimethylamine N-oxide stabilizes RNA tertiary structure and attenuates the denaturating effects of urea. Journal of the American Chemical Society, 125(15), 4418–19. https://doi.org/10.1021/ja0292997

González-Arancibia C, Urrutia-Piñones J, Illanes-González J, Martinez-Pinto J, Sotomayor-Zárate R, Julio-Pieper M, Bravo JA, 2019. Do your gut microbes affect your brain dopamine? Psychopharmacology, 236(5), 1611–22. https://doi.org/10.1007/s00213-019-05265-5

Gopalakrishnan V, Singh R, Pradeep Y, Kapoor D, Rani AK, Pradhan S, Bhatia E, Yadav SB, 2015. Evaluation of the prevalence of gestational diabetes mellitus in North Indians using the International Association of Diabetes and Pregnancy Study groups (IADPSG) criteria. Journal of Postgraduate Medicine, 61(3), 155–58. https://doi.org/10.4103/0022-3859.159306

Gunawardana SC, Piston DW, 2012. Reversal of type 1 diabetes in mice by brown adipose tissue transplant. Diabetes, 61(3), 674-82.

Hanssen MJW, Hoeks J, Brans B, van der Lans AAJJ, Schaart G, van den Driessche JJ, Jörgensen JA, Boekschoten MV, Hesselink MKC, Havekes B, Kersten S, Mottaghy FM, van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P, 2015. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. Nature Medicine, 21(8), 863–65. https://doi.org/10.1038/nm.3891

Hanssen MJW, van der Lans AAJJ, Brans B, Hoeks J, Jardon KMC, Schaart G, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD, 2016. Short-term cold acclimation recruits brown adipose tissue in obese humans. Diabetes, 65(5), 1179–89. https://doi.org/10.2337/db15-1372

Heaney LM, Jones DJL, Mbasu RJ, Ng LL, Suzuki T, 2016. High mass accuracy assay for trimethylamine N-oxide using stable-isotope dilution with liquid chromatography coupled to orthogonal acceleration time of flight mass spectrometry with multiple reaction monitoring. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 408(3), 797–804. https://doi.org/10.1007/s00216-015-9164-6

Heianza Y, Sun D, Li X, Didonato JA, Bray GA, Sacks FM, Qi L, 2019. Gut microbiota metabolites, amino acid metabolites and improvements in insulin sensitivity and glucose metabolism: The POUNDS Lost trial. Gut, 68(2), 263–70. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316155

Huo X, Li J, Cao YF, Li SN, Shao P, Leng J, Li W, Liu J, Yang K, Ma RCW, Hu G, Fang ZZ, Yang X, 2019. Trimethylamine N-Oxide Metabolites in Early Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes: A Nested Case-Control Study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 104(11), 5529–39. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00710

Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baró, A, Orleans M, Hamman RF, 2002. Association of a Woman's Own Birth Weight With Subsequent Risk for Gestational Diabetes. In JAMA, 287 (9), 2534–42.

International Diabetes Federation, 2021. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium. Available at: https://www.diabetesatlas.org

Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, Daugaard S, Homøe P, Loft A, de Jong J, Mathur N, Cannon B, Nedergaard J, Pedersen BK, Møller K, Scheele C, 2013. A classical brown adipose tissue mrna signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. Cell Metabolism, 17(5), 798–805. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.011

Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM, 2018. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. In Trends in Endocrinology and Metabolism, 29 (11), 743–54. Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.004

Kajimura S, Spiegelman BM, Seale P, 2015. Brown and beige fat: Physiological roles beyond heat generation. Cell Metabolism, 22(4), 546–59. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.007

Kim K, Yang JY, Kwack SJ, Park KL, Kim HS, Ryu DH, Kim YJ, Hwang GS, Lee BM, 2010. Toxicometabolomics of urinary biomarkers for human gastric cancer in a mouse model. Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues, 73(21–22), 1420–30. https://doi.org/10.1080/15287394.2010.511545

Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P, 2010. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. American Journal of Public Health, 100(6), 1047–52. https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.172890

Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA, 2001. A randomized controlled trial utilizing glycemic plus fetal ultrasound parameters vs. glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. Diabetes Care, 24, 1904–10.

Kjos SL, Schaefer-Graf UM, 2007. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. Diabetes Care, 30 (2), 200-05. https://doi.org/10.2337/dc07-s216

Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, Didonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Wilson Tang WA, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL, 2013. Intestinal microbiota metabolism of l-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. Nature Medicine, 19(5), 576–85. https://doi.org/10.1038/nm.3145

Kralisch S, Hoffmann A, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Fasshauer M, Ebert T, 2018. The brown-fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in gestational diabetes mellitus. Diabetes & metabolism, 44(2), 150-154.

Kühn T. Rohrmann S, Sookthai D, Johnson T, Katzke V, Kaaks R, von Eckardstein A, Müller D, 2017. Intra-individual variation of plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO), betaine and choline

over 1 year. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 55(2), 261–68. https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0374

Landon M, Spong C, Thom E, Carpenter M, Ramin S, Casey B, Wapner R, Varner M, Rouse D, Thorp J, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain K, Sorokin Y, Peaceman A, Tolosa, J, MSCE, Anderson G, 2009. A Multicenter, Randomized Trial. The New England Journal of Medicine, 361(14), 1339–48.

Lee P, Greenfield JR, Ho KKY, Fulham MJ, 2010. A critical appraisal of the prevalence and metabolic significance of brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab, 299, 601–06. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2010.-Brown

Lee P, Smith S, Linderman J, Courville AB, Brychta RJ, Dieckmann W, Werner CD, Chen KY, Celi FS, 2014. Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. Diabetes, 63(11), 3686–98. https://doi.org/10.2337/db14-0513

Lee YH, Petkova AP, Mottillo EP, Granneman JG, 2012. In vivo identification of bipotential adipocyte progenitors recruited by β3-adrenoceptor activation and high-fat feeding. Cell Metabolism, 15(4), 480–91. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.009

Li P, Zhong C, Li S, Sun T, Huang H, Chen X, Zhu Y, Hu X, Peng X, Zhang X, Bao W, Shan Z, Cheng J, Hu FB, Yang N, Liu L, 2018. Plasma concentration of trimethylamine-N-oxide and risk of gestational diabetes mellitus. American Journal of Clinical Nutrition, 108(3), 603–10. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy116

Li Y, Wang D, Chiuve S, Manson J, Willett W, Hu F, Qi L, 2015. Dietary phosphatidylcholine intake and type 2 diabetes in men and women. In Diabetes Care, 38(2), 13–14. American Diabetes Association Inc. https://doi.org/10.2337/dc14-2093

Lichtenstein GR, 2013. From the Editor. Gastroenterology & Hepatology, 9(9), 552–552.

Lidell ME, Betz MJ, Leinhard OD, Heglind M, Elander L, Slawik M, Mussack T, Nilsson D, Romu T, Nuutila P, Virtanen KA, Beuschlein F, Persson A, Borga M, Enerbäck S, 2013. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. Nature Medicine, 19(5), 631–34. https://doi.org/10.1038/nm.3017

Linnenkamp U, Guariguata L, Beagley J, Whiting DR, Cho NH, 2014. The IDF Diabetes Atlas methodology for estimating global prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. Diabetes Research and Clinical Practice, 103(2), 186–196. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.004

Liu J, Li J, Yang K, Leng J, Li W, Yang W, Huo X, Yu Z, CW Ma R, Hu G, Fang Z, Yang X, 2021. Ceramides and their interactive effects with trimethylamine-N-oxide metabolites on risk of gestational diabetes: A nested case-control study. Diabetes Research and Clinical Practice, 171, 108606. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108606

Liu X, Zheng Z, Zhu X, Meng M, Li L, Shen Y, Chi Q, Wang D, Zhang Z, Li C, Li Y, Xue Y, Speakman JR, Jin W, 2013. Brown adipose tissue transplantation improves whole-body energy metabolism. Cell Res, Jun 23(6), 851-54.

Loyd C, Obici S, 2014. Brown fat fuel use and regulation of energy homeostasis. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 17(4), 368–72. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000063

Ma J, Pazos IM, Gai F, 2014. Microscopic insights into the protein-stabilizing effect of trimethylamine N-oxide (TMAO). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 111(23), 8476–81. https://doi.org/10.1073/pnas.1403224111

Matsushita M, Yoneshiro T, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M, 2014. Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. International Journal of Obesity, 38(6), 812–17. https://doi.org/10.1038/ijo.2013.206

Matthias A, Ohlson KBE, Fredriksson JM, Jacobsson A, Nedergaard J, Cannon B, 2000. Thermogenic responses in brown fat cells are fully UCP1-dependent. UCP2 or UCP3 do not substitute for UCP1 in adrenergically or fatty acid-induced thermogenesis. Journal of Biological Chemistry, 275(33), 25073–81. https://doi.org/10.1074/jbc.M000547200

Metzger BE, 2010. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. In Diabetes Care, 33(3), 676-82. https://doi.org/10.2337/dc09-1848

Missailidis C, Hällqvist J, Qureshi AR, Barany P, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P, Bergman P, 2016. Serum trimethylamine-N-Oxide is strongly related to renal function and predicts outcome in chronic kidney disease. PLoS ONE, 11(1), e0141738 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141738

Moses RG, Wong VCK, Lambert K, Morris GJ, Gil FS, 2016. Seasonal changes in the prevalence of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care, 39(7), 1218–21. https://doi.org/10.2337/dc16-0451

National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus, March 4-6, 2013. Obstetrics and gynecology, 122(2 Pt 1), 358–369. https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829c3e64

Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B, 2007. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 293, 444–52.

Nicholls DG, Bernson VSM, Heaton GM, 1978. The Identification of the Component in the Inner Membrane of Brown Adıpose Tissue Mitochondrıa Responsible For Regulating Energy Dissipation. In Effectors of Thermogenesis L. Girardier & J. Seydoux (Eds.), Experientia Supplementum, vol 32, Birkhäuser, Basel, 89–93.

Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, Kesse E, Boeing H, Bergmann MM, Nieters A, Linseisen J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tountas Y, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PHM, Engeset D, Lund E, Skeie G, Ardanaz E, González C, Navarro C, Quirós JR, Sanchez MJ, Berglund G, Mattisson I, Hallmans G, Palmqvist R, Day NE, Khaw KT, Key TJ, Joaquin MS, Hémon B, Saracci R, Kaaks R, Riboli E, 2005. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. Journal of the National Cancer Institute, 97(12), 906–16. https://doi.org/10.1093/jnci/dji164

Oelkrug R, Goetze N, Exner C, Lee Y, Ganjam GK, Kutschke M, Müller S, Stöhr S, Tschöp MH, Crichton PG, Heldmaier G, Jastroch M, Meyer CW, 2013. Brown fat in a protoendothermic mammal fuels eutherian evolution. Nature Communications, 4(1), 1-8. https://doi.org/10.1038/ncomms3140

Ohno H, Shinoda K, Spiegelman BM, Kajimura S, 2012. PPARγ agonists induce a white-to-brown fat conversion through stabilization of PRDM16 protein. Cell Metabolism, 15(3), 395–404. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.01.019

Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerbäck S, Virtanen KA, 2011. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. Cell Metabolism, 14(2), 272–79. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.06.012

'O'Sullıvan J, Mahan C, 1964. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. Diabetes, May-Jun(13), 278–85.

Pace NP, Vassallo J, Calleja-Agius J, 2021. Gestational diabetes, environmental temperature and climate factors – From epidemiological evidence to physiological mechanisms. Early Human Development, 155, 105219 https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105219

Persson B, Heding LG, Lunell NO, Pschera H, Stangenberg M, Wager J, 1982. Fetal beta cell function in diabetic pregnancy. Amniotic fluid concentrations of proinsulin, insulin, and C-peptide during the last trimester of pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 144(4), 455–59. https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90253-8

Petrovic N, Walden TB, Shabalina IG, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J, 2010. Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 285(10), 7153–64. https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053942

Pfannenberg C, Werner MK, Ripkens S, Stef I, Deckert A. Schmadl M, Reimold M, Häring HU, Claussen CD, Stefan N, 2010. Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. Diabetes, 59(7), 1789–93. https://doi.org/10.2337/db10-0004

Rani PR, Begum J, 2016. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus, where do we stand. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR, 10(4), QE01-04.

Robinson-Cohe C, Newitt R, Shen DD, Rettie AE, Kestenbaum BR, Himmelfarb J, Yeung CK, 2016. Association of FMO3 variants and trimethylamine N-oxide concentration, disease progression, and mortality in CKD patients. PLoS ONE, 11(8), e0161074. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161074

Rosen ED, Spiegelman BM, 2014. What we talk about when we talk about fat. Cell, 156(1–2), 20–44. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012

Rothwell NJ, 1997. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. Obesity Research, 5(6), 650-56. https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1997.tb00591.x

Rousset S, Alves-Guerra MC, Mozo J, Miroux B, Cassard-Doulcier AM, Dé Ric Bouillaud F, Ricquier D, 2004. The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. Diabetes, 53(1), 130-35.

Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M, 2009. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: Effects of cold exposure and adiposity. Diabetes, 58(7), 1526–31. https://doi.org/10.2337/db09-0530

Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauz R, Kuehling KJ, Sierbert G, Bu¨ hrer C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K, 2004. A randomized trial investigating the utility of a predominately fetal-growth based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. Diabetes Care 27, 297–302.

Scheele C, Wolfrum C, 2020. Brown Adipose Crosstalk in Tissue Plasticity and Human Metabolism. Endocrine Reviews, 41(1), 53-65. https://doi.org/10.1210/endrev/bnz007

Schmidt MI, Matos MC, Branchtein L, Reicheit AJ, Mengue SS. Iochida LC, Duncan BB, 1994. Variation in glucose tolerance with ambient temperature. The Lancet, Volume 344(8929), 1054-55.

Schönthal AH, 2012. Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. Scientifica,.2012 (857516). https://doi.org/10.6064/2012/857516

Schulz TJ, Huang TL, Tran TT, Zhang H, Townsend KL, Shadrach JL, Cerletti M, McDougall LE, Giorgadze N, Tchkonia T, Schrier D, Falb D, Kirkland JL, Wagers AJ, Tseng YH, 2011. Identification of inducible brown adipocyte progenitors residing in skeletal muscle and white fat. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 108(1), 143–48. https://doi.org/10.1073/pnas.1010929108

Sekirov I, Russell SL, Caetano L, Antunes M, Finlay BB, 2010. Gut Microbiota in Health and Disease. Physiol Rev, 90(July), 859-904. https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009.-Gut

Shan Z, Sun T, Huang H, Chen S, Chen L, Luo C, Yang W, Yang X, Yao P, Cheng J, Hu FB, Liu L, 2017. Association between microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide and type 2 diabetes. Am J Clin Nutr, 106(3), 888–94. https://doi.org/10.3945/ajcn.117

Shapira SN, Seale P, 2019. Transcriptional Control of Brown and Beige Fat Development and Function. Obesity, 27(1), 13–21. https://doi.org/10.1002/oby.22334

Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, Ruiz L, Hu H, Wang L, Pavlova Z, Gilsanz V, Kajimura S, 2012. Human BAT Possesses Molecular Signatures That Resemble Beige/Brite Cells. PLoS ONE, 7(11), e49452. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049452

Shih DM, Wang Z, Lee R, Meng Y, Che N, Charugundla S, Qi H, Wu J, Pan C, Mark Brown J, Vallim T, Bennett BJ, Graham M, Hazen SL, Lusis AJ, 2015. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. Journal of Lipid Research, 56(1), 22–37. https://doi.org/10.1194/jlr.M051680

Singh AK, Aryal B, Chaube B, Rotllan N, Varela L, Horvath TL, Suárez Y, Fernández-Hernando C, 2018. Brown adipose tissue derived ANGPTL4 controls glucose and lipid metabolism and

regulates thermogenesis. Molecular Metabolism, 11, 59–69. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.03.011

Sircana A, Framarin L, Leone N, Berrutti M, Castellino F, Parente R, de Michieli F, Paschetta E, Musso G, 2018. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? In Current Diabetes Reports, 18(10), 1-11. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1057-6

Stanford KI, Middelbeek RJ, Townsend KL, An D, Nygaard EB, Hitchcox KM, Markan KR, Nakano K, Hirshman MF, Tseng Y, Goodyear LJ, 2012. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. The Journal of clinical investigation, 123(1), 214-23.

Stanford KI, Goodyear LJ, 2013. The therapeutic potential of brown adipose tissue. Hepatobiliary Surgery and Nutrition, 2(5), 286-87.

Symonds ME, Farhat G, Aldiss P, Pope M, Budge H, 2019. Brown adipose tissue and glucose homeostasis–the link between climate change and the global rise in obesity and diabetes. In Adipocyte, 8(1), 46–50. https://doi.org/10.1080/21623945.2018.1551689

Tang WHW, Wang Z, Li XS, Fan Y, Li DS, Wu Y, Hazen SL, 2017. Increased trimethylamine N-oxide portends high mortality risk independent of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Clinical Chemistry, 63(1), 297–306. https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.263640

Trayhurn P, 2005. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. Acta Physiol Scand, 184, 285–93.

Trayhurn P, 2016. Recruiting brown adipose tissue in human obesity. In Diabetes, 65(5), 1158–60. https://doi.org/10.2337/dbi16-0002

Trøseid M, Ueland T, Hov JR, Svardal A, Gregersen I, Dahl CP, Aakhus S, Gude E, Bjørndal B, Halvorsen B, Karlsen TH, Aukrust P, Gullestad L, Berge RK, Yndestad A, 2015. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. Journal of Internal Medicine, 277(6), 717–26. https://doi.org/10.1111/joim.12328

Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, Drapala A, Sikora M, Skrzypecki J, 2014. Trimethylamine-N-Oxide: A Carnitine-Derived Metabolite That Prolongs the Hypertensive Effect of Angiotensin II in Rats. Canadian Journal of Cardiology, 30(12), 1700–05. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.09.010

Ufnal M, Zadlo A, Ostaszewski R, 2015. TMAO: A small molecule of great expectations. Nutrition, 31(11–12), 1317–23. https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.05.006

van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, Drossaerts JMAFL, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Jaap Teule GJ, 2009. Cold-Activated Brown Adipose Tissue in Healthy Men. The New England Journal of Medicine, 360(15), 1500–08.

Vasileiou V, Kyratzoglou E, Paschou SA, Kyprianou M, Anastasiou E, 2018. The impact of environmental temperature on the diagnosis of gestational diabetes mellitus. European Journal of Endocrinology, 178(3), 209–14. https://doi.org/10.1530/EJE-17-0730

Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J, Giralt M, 2017. Brown adipose tissue as a secretory organ. Nature Reviews Endocrinology, 13(1), 26–35. https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.136

Villarroya J, Cereijo RN, Gavald -Navarro A, Peyrou M, Giralt M, Villarroya F, 2019. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. Journal of Endocrinology, 243(2), 19–27. https://doi.org/10.1530/JOE-19-0295

Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P, 2009. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. New England Journal of Medicine, 360(15), 1518–25. https://doi.org/10.1056/nejmoa0808949

Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J, 2012. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite”, and white adipose tissues. Am J Physiol Endocrinol Metab, 302, 19–31. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2011

Wang GX, Zhao XY, Meng ZX, Kern M, Dietrich A, Chen Z, Cozacov Z, Zhou D, Okunade AL, Su X, Li S, Blüher M, Lin JD, 2014. The brown fat-enriched secreted factor Nrg4 preserves metabolic homeostasis through attenuation of hepatic lipogenesis. Nature medicine, 20(12), 1436–1443. https://doi.org/10.1038/nm.3713

Wang Z, Levison BS, Hazen JE, Donahue L, Li XM, Hazen SL, 2014. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. Analytical Biochemistry, 455(1), 35–40. https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.03.016

Wang Z, Tang WHW, Buffa JA, Fu X, Britt EB, Koeth RA, Levison BS, Fan Y, Wu Y, Hazen SL, 2014. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. European Heart Journal, 35(14), 904–10. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu002

Weiss PAM, Hofmann HMH, 1989. Gestationsdiabetes. In A. Bolte & F. Wolff (Eds.), Hochrisikoschwangerschaft, 31–32.

Winn NC, Vieira-Potter VJ, Gastecki ML, Welly RJ. Scroggins RJ, Zidon TM, Keaya T, Gaines L, Woodford ML, Karasseva NG, Kanaley JA, Sacks HS, Padilla J, 2017. Loss of UCP1 exacerbates Western diet-induced glycemic dysregulation independent of changes in body weight in female mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 312, 74–84. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00425.2016.-We

Wu J, Boström P, Sparks LM, Ye L, Choi JH, Giang AH, Khandekar M, Virtanen KA, Nuutila P, Schaart G, Huang K, Tu H, van Marken Lichtenbelt WD, Hoeks J, Enerbäck S, Schrauwen P, Spiegelman BM, 2012. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell, 150(2), 366–76. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016

Yancey P, Kem, K, Bailey D, 2004. Trimethylamine Oxide, Betaine and Other Osmolytes in Deep-Sea Animals: Depth Trends And Effects on Enzymes Under Hydrostatic Pressure. Cellular and Molecular Biology, 50(4), 1–6.

Yılmaz T, Kaya A, Balcı MK, Bayraktar F, Dağdelen S, Şahin İ, Sargın M, 2016. Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2016. İstanbul, Armoni Nüans Baskı.

Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M, 2011. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. Obesity, 19(9), 1755–60. https://doi.org/10.1038/oby.2011.125

Zhou J, Wu NN, Yin RL, Ma W, Yan C, Feng YM, Zhang CH, Zhao D, 2018. Activation of brown adipocytes by placental growth factor. Biochemical and biophysical research communications, 504(2), 470-77.

EK-B: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Tarih :
Versiyon No:

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

ARAŞTIRMANIN ADI:

GESTASYONEL DİYABETİN TRİMETİLAMİN-N-OKSİT VE AYRIŞTIRICI PROTEİN-1 İLE İLİŞKİSİ

Bu çalışma, bir bilimsel araştırmadır. Çalışmaya, katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararları ile risklerini doğru anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Gebelikte gelişen diyabet hastalığının sebepleri içerisinde belirsizlikler hakimdir. Bir kısım gebede doğum sonrası diyabet devam ederken bir kısmında kendiliğinden geçmektedir. Çalışmamızda bunun sebep-sonuç ilişkisini kurmak amacıyla, sebepler arasında kahverengi yağ dokusu ve TMAO'nun olup olmadığı araştırılmaktadır. Bu nedenle sizden daha önce alınmış ve arta kalan serumlarınızdan UCP-1 ve TMAO parametreleri test edilecektir.

ÇALIŞMADA UYGULANACAK TEDAVİLER/İŞLEMLER NELERDİR? (ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ NEDİR?

Doktorunuzun size rutin olarak uygulamış olduğu tedaviler dışında herhangi bir tedavi ve işlem uygulanmayacaktır.

ÇALIŞMANIN KAPSAMI NEDİR?

Gebelik döneminde gelişen diyabetin, bağırsak metabolitlerinden olan TMAO ve kahverengi yağ dokusu ile ilişkili olup olmadığı araştırılacaktır.

ÇALIŞMA SÜRESİ NE KADARDIR?

Çalışma süresi yaklaşık olarak 1 yıldır.

ÇALIŞMAYA KATILMASI BEKLENEN TAHMİNİ GÖNÜLLÜ SAYISI NEDİR?

Gestasyonel diyabet gelişen ve gelişmeyen hastaların gönüllülük esasına göre çalışmayı kabul eden 60 gebe çalışmaya dahil edilecektir.

ÇALIŞMADA BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışmaya katılmayı gönüllülük içerisinde kabul ettiğiniz taktirde rutin olarak alınmış serum artıklarınızın değerlendirilmesine izin vermeniz, demografik bilgi anketini doldurmanız ve bu formu okuyup imzalamanız gerekmektedir.

EK-B: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (DEVAM)

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDA MIYIM?:

Çalışmaya katılıp katılmamak tamamen sizin serbest iradenize bırakılmıştır. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirseniz imzalanmanız için size bu "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" verilecektir. Katılmaya karar verirseniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir, gereken her türlü tedavinize devam edilecektir.
Belirtelim ki, çalışmayı yürüten sorumlu araştırmacı (Prof. Dr. Hüsamettin Vatansev) çalışmaya katılımınızın devam etmesinin sizin yararınıza olmadığına karar verebilir ve sizin faydanız için sizi çalışmadan çıkarabilir.
Çalışmadan çıkarılmanız; çalışmaya katılmaya uygunluk kriterlerine artık uymamanız veya doktorunuzun çalışmada yer almanızı durdurmaya karar vermesi durumunda veya araştırıcılar sizinle artık temasa geçemediği durumlarda söz konusu olacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YAN ETKİLER VE RİSKLER NELERDİR?

Çalışmamızda, size herhangi bir müdahalede bulunulmayacağından dolayı bir yan etki ve risk söz konusu değildir.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak bu araştırmadan elde edilen sonuçlar, gestasyonel diyabet ile ilişkili faktörlerin belirlenmesine ve ilerde tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN MALİYETİ NEDİR?

Bilimsel çalışmaların maddi kaygılarla yürütülmemesi ilkesi gereğince, bu çalışmaya katılmak için bir ödeme yapmanız gerekmez. Katılımınız karşılığında size de bir ödeme yapılmayacaktır.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak araştırma doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (Çalışma Verileri) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Doğum tarihiniz, cinsiyetiniz gibi tüm kişisel çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz bu onay kural olarak süresiz geçerli olup bunun herhangi bir sona erme süresi yoktur. Eğer verilerinizin kullanılmamasını istiyorsanız doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan her zaman vazgeçebilirsiniz.
Çalışma yapan araştırmacılar, etik kurul ve ilgili sağlık otoriteleri gerektiğinde sizin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan ulaşabilecektir, fakat bu bilgiler gizli tutulacak kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda gizli tutulmaya devam edecektir.
Doktorunuzdan, toplanan çalışma verileriniz hakkında her zaman bilgi isteme hakkına sahipsiniz. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da bulunmaktadır. Eğer bu konularda bir isteğiniz olursa doktorunuzla görüşünüz.
Vermiş olduğunuz onaydan vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da hiç kimseyle kimliğiniz gizli olsa dahi paylaşamayacaktır.

EK-C: DEMOGRAFİK BİLGİ ANKETİ

DEMOGRAFİK BİLGİ ANKETİ

1. Yaş: .....
2. Gebelik haftanız: .....
3. Eğitim durumunuz:
   A) Okur-Yazar Değil ( ) B) Okuryazar ( ) C) İlkokul-Ortaokul ( )
   D) Lise ( ) E) Lisans ( ) F) Lisansüstü ( )
4. Medeni durumunuz:
   A) Evli B) Birlikte Yaşıyor C) Boşandı E) Eşi Öldü F) Hiç Evlenmedi
5. Başka çocuğunuz var mı?
   A) Evet ( ) ise sayı ..... belirtiniz. B) Hayır ( )
6. Çalışma durumunuz:
   A) Çalışıyor ( ) ise mesleğiniz ..... B) Çalışmıyor ( )
7. Eşinizin eğitim durumu:
   A) Okur-Yazar Değil ( ) B) Okur-Yazar ( ) C) İlkokul-Ortaokul ( )
   D) Lise ( ) E) Lisans ( ) F) Lisansüstü ( )
8. Eşinizin çalışma durumu:
   A) Çalışıyor ( ) ise mesleği ..... B) Çalışmıyor ( )
9. Ailenin toplam aylık geliri: ..... TL
10. Sağlık güvence durumunuz: A) Var ( ) B) Yok ( )
11. Aile yapınız: A) Çekirdek aile ( ) B) Geniş aile ( ) C) Parçalanmış aile ( )
12. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?:

A) Evet ( ) ise ..... belirtiniz B) Hayır ( )

13. Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?:

A) Evet ( ) ise ..... belirtiniz. B) Hayır ( )

14. Gebelik döneminde doktor önerisi ile kullandığınız bir ilaç var mı?:

A) Evet ( ) ise ..... belirtiniz. B) Hayır ( )

15. Gebelik başlamadan hemen önceki boy ve ağırlığınız:

Boy: ..... Ağırlık:..... Şu anki ağırlık: .....

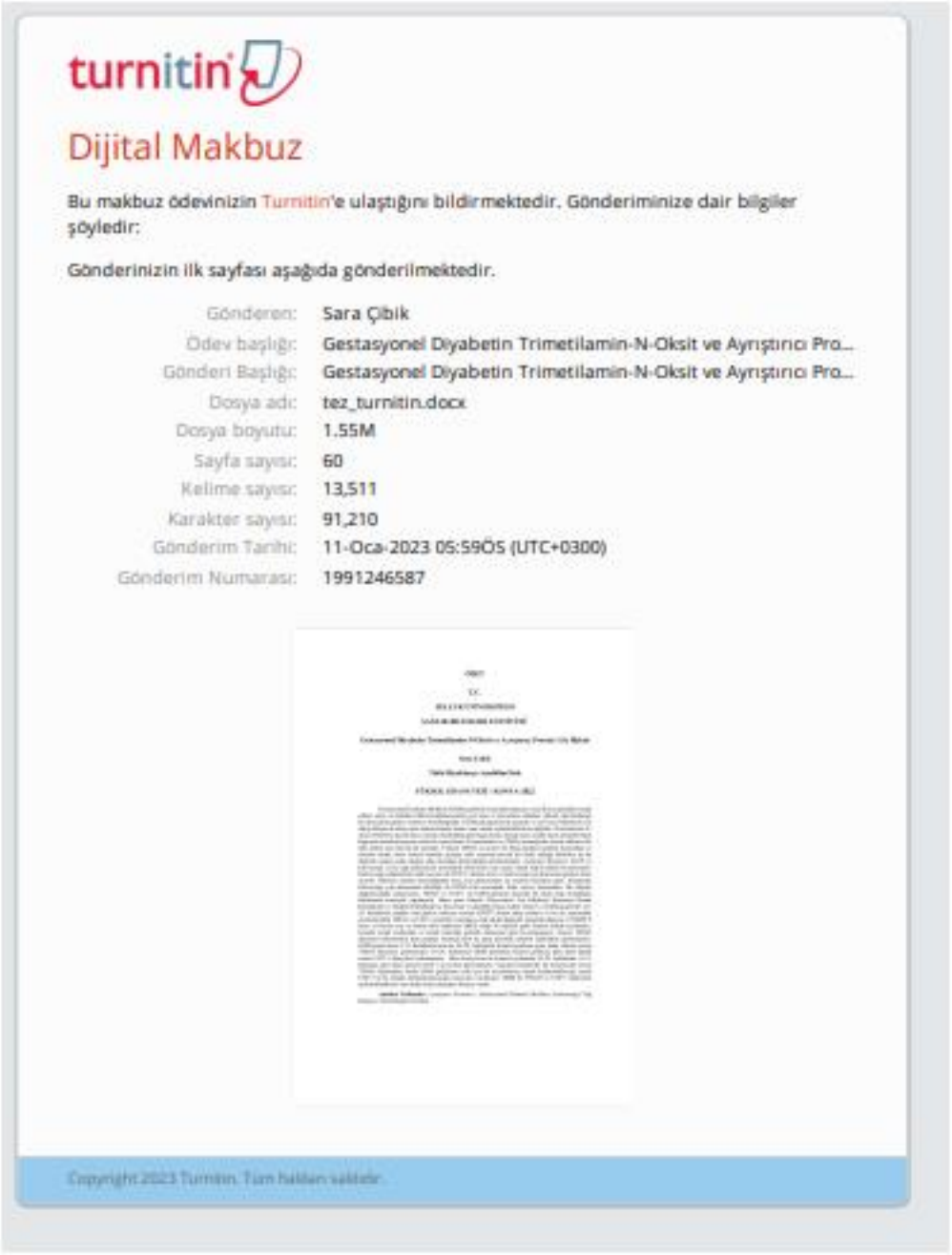
16. Daha önceki gebelik sayısı (düşük, ölü doğum vb. dahil): .....
17. Daha önceki gebeliklerinizde 'Gestasyonel Diyabet' tanısı aldınız mı?

A) Evet ( ) B) Hayır ( )

18. Ailenizde diyabet veya gestasyonel diyabet tanısı almış biri var mı?:

A) Evet ( ) ise ..... belirtiniz. B) Hayır ( )

8. TURNİTİN RAPORU



turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Sara Çibik
Ödev başlığı:	Gestasyonel Diyabetin Trimetilamin-N-Oksit ve Ayrıştırıcı Pro...
Gönderi Başlığı:	Gestasyonel Diyabetin Trimetilamin-N-Oksit ve Ayrıştırıcı Pro...
Dosya adı:	tez_turnitin.docx
Dosya boyutu:	1.55M
Sayfa sayısı:	60
Kelime sayısı:	13,511
Karakter sayısı:	91,210
Gönderim Tarihi:	11-Oca-2023 05:59ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1991246587

Gestasyonel Diyabetin Trimetilamin-N-Oksit ve Ayrıştırıcı Protein-1 ile İlişkisi

ORİJİNALLİK RAPORU

%7	%7	%3	%2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
2	acikerisimarsiv.selcuk.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
3	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
4	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	www.judo.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.doktortakvimi.com İnternet Kaynağı	<%1
9	acikerisim.medipol.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1