

**T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİNDE MODY GEN  
POLİMORFİZMLERİNİN YERİ NEDİR?**

**Dr. Duygu İlke ÇIKMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA**

**2014**

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİNDE MODY GEN**  
**POLİMORFİZMLERİNİN YERİ NEDİR?**

**Dr. Duygu İlke ÇIKMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Selçuk DAĞDELEN**

**ANKARA**

**2014**

## ONAY SAYFASI



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**


**İç Hastalıkları Anabilim Dalı**

24.12.2013

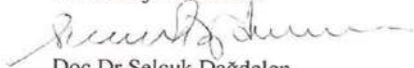
## TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Duygu İlke Çıkman'ın, 24.12.2013 tarihinde jürimiz onurunda savunmasını yaptığı "Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişiminde MODY Gen Polimorfizmlerinin Yeri Nedir?" başlıklı tez çalışması Jürimiz tarafından İç Hastalıkları Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

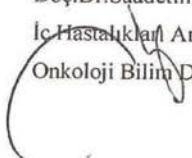
Jüri Başkanı

  
Prof.Dr.A.İhsan Ertenli  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Romatoloji Bilim Dalı

Danışman

  
Doç.Dr.Selçuk Dağdelen  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Bilim Dalı

Üye

  
Doç.Dr.Saadetin Kılıçkap  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Onkoloji Bilim Dalı

ONAYLI POSTA Bu tez Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki Jüri Üyeleri tarafından görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı tarafından kabul edilmiştir.

  
Prof.Dr.Bülent Sivri  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları sebebiyle tez danışmanım Doç. Dr. Selçuk Dağdelen'e,

Genetik çalışmaların yanı sıra, tez çalışmam süresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Mehmet Alikashifoğlu'na,

Tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine,

İstatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Biyoistatistik bölümü araştırma görevlisi Jale Karakaya'ya,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında sevgisini, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili eşim Muzaffer Seyhan Çıkman' a,

Tüm eğitim hayatım boyunca sevgileri, ilgileriyle her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

*Dr. Duygu İlke ÇIKMAN*

## ÖZET

**Çıkman Duygu İlke, Gestasyonel Diabetes Mellitus gelişiminde MODY gen polimorfizmlerinin yeri nedir?**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2013.**

**Amaç:** Bu çalışmada, gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (*MODY, Maturity Onset Diabetes of Young*) alt tiplerinin gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile ilişkisinin belirlenmesi ile hastalığın patofizyolojisini daha net anlayabilmek, hastalığı öngörecekle belirteçler ortaya koymak ve beraberinde farklı tedavi modaliteleri gelişimine yardımcı olmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak 2011 Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA, *American Diabetes Association*) tanı kriterlerine göre GDM tanısı alan 93 vaka ve normal glukoz toleransı olan 90 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Organ yetmezliği, gebelik öncesi bilinen T1DM ya da T2DM olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcılardan IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288), HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmlerinin araştırılması için gerekli kanlar alındı. GDM ile bu gen polimorfizmlerinin ilişkisi araştırıldı.

**Bulgular:** HNF4A (rs2144908) gen polimorfizminin riskli allelinin bulunması ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p=0.038$ ). IGF2BP2 (rs1470579) ve GCK (rs1799884) gen polimorfizmleri GDM grubunda daha sık görülmesine rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. HNF1A (rs1169288) gen polimorfizmi ile GDM arasında ilişki gösterilememiştir. Fakat, araştırmamızda bakılan 4 genden, yatkınlık allellerinin taşıyıcılık sayısı arttıkça, GDM riskinin arttığı gözlenmiştir ( $p=0.012$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak tek gen etkisinden çok, bu 4 farklı IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) genlerinin aditif etkiyle GDM gelişimine katkıda bulunduğu literatürde ilk kez bu çalışmayla ortaya konulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diabetes mellitus, MODY, Genetik polimorfizm

## ABSTRACT

**Cikman Duygu Ilke, What is the contribution of MODY gene polymorphisms in the development of Gestational Diabetes Mellitus?**

**Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine-Thesis in Internal Medicine, Ankara 2013.**

**Aim:** This study aims to investigate the association between MODY genes and gestational diabetes mellitus (GDM) to understand the pathogenesis and thereby to provide predictive markers for GDM.

**Methods:** Ninety-three patients with the diagnosis of gestational diabetes according to the diagnostic criteria of 2011 ADA and 90 pregnant normal subjects were included in the study. Patients with T1DM or T2DM diagnosis before pregnancy or with organ failure were excluded. Peripheral blood samples were obtained from all the participants. Samples were investigated for the genetic polymorphisms of IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) and HNF4A (rs2144908) genes.

**Results:** High-risk allele of HNF4A (rs2144908) gene polymorphism is statistically significantly associated with GDM ( $p=0.038$ ). HNF1A (rs1169288), IGF2BP2 (rs1470579) and GCK (rs1799884) gene polymorphisms have no relationship with GDM, though high-risk alleles of IGF2BP2 (rs1470579) and GCK (rs1799884) gene polymorphisms were more frequent in study group. Besides, as the number of the high-risk alleles of the four genes increasing, the risk of GDM increased as well ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** We concluded that the risk of GDM is related to the additive effect of these four genes (IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) and HNF4A (rs2144908) ) rather than a single gene effect which is introduced to the literature for the first time, here.

**Key words:** Gestational Diabetes Mellitus, MODY, Genetic polymorphism

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa No</b>
ONAY SAYFASI .....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLOLAR DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Patofizyoloji .....	5
2.1.3. GDM'nin Maternal ve Fetal Komplikasyonları.....	6
2.1.4. Tarama ve Tanı .....	7
2.1.5. Tedavi.....	11
2.1.6. Postpartum takip ve T2DM gelişimini önleme .....	15
2.2. Monogenik Diyabet.....	16
2.2.1. Neonatal Diabetes Mellitus (NDM).....	17
2.2.2. Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY) .....	18
2.2.3. Mitokondrial Diabetes mellitus (mtDM) .....	25
3. YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması .....	26
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	28
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	42
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
REFERANSLAR .....	47
EKLER	
Ek-1.	

Ek-2

Ek-3

Ek-4



## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: Amerikan Diyabet Cemiyeti( <i>ADA, American Diabetes Association</i> )
<b>ACOG</b>	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti( <i>ACOG, American College Of Gynecology</i> )
<b>APG</b>	: Açlık Plazma Glukozu
<b>DESIR</b>	: İnsülin Direnci Sendromu üzerine Yapılan Epidemiyolojik Çalışmaların Sonucu ( <i>DESIR, Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome</i> )
<b>FDA</b>	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi( <i>FDA, Food and Drug Administration</i> )
<b>GCK</b>	: Glukokinaz( <i>GCK, Glucokinase</i> )
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes mellitus
<b>GNDM</b>	: Geçici Neonatal Diabetes Mellitus
<b>G6PC2</b>	: Glukoz-6-fosfat katalitik alt birim-2( <i>Glucose-6-phosphate catalytic subunit- 2</i> )
<b>HAPO</b>	: Hiperglisemi ve Gebeliğin İstenmeyen Sonuçları ( <i>HAPO, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study</i> )
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein( <i>HDL, High Dansity Lipoprotein</i> )
<b>HOMA</b>	: Homeostatik Model Değerlendirme ( <i>HOMA, The Homeostasis Model Assessment</i> )
<b>HNF</b>	: Hepatosit Nükleer Faktör
<b>IADPSG</b>	: Diyabet ve Gebelik Çalışma Gruplarının Uluslararası Derneği ( <i>IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups</i> )
<b>IPF</b>	: İnsülin Promotor Faktör
<b>KNDM</b>	: Kalıcı Neonatal Diabetes Mellitus
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein( <i>LDL, Low Dansity Lipoprotein</i> )
<b>LGA</b>	: Gestasyonel Yaşa Göre Büyük( <i>LGA, Large for Gestational Age</i> )
<b>MODY</b>	: Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet( <i>MODY, Maturity Onset Diabetes of Young</i> )
<b>MtDM</b>	: Mitokondrial Diabetes Mellitus
<b>NDM</b>	: Neonatal Diabetes Mellitus
<b>NIH</b>	: Ulusal Sağlık Enstitüsü( <i>NIH, National Institute of Health</i> )

<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PZR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>SGA</b>	: Gestasyonel Yaşa Göre Küçük( <i>SGA, Small for Gestational Age</i> )
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TRIPOD</b>	: Diyabetin önlenmesinde Troglitazon (TRIPOD, Troglitazone in the prevention of diabetes)
<b>T1DM</b>	: Tip 1 Diabetes Mellitus
<b>T2DM</b>	: Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü( <i>WHO, World Health Organisation</i> )

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus prevalansının farklı ülkelerdeki dağılımı .....	4
Şekil 4.1. GDM'ye yatkınlık yaratan farklı genlerin birlikte görülmesi ile GDM sıklığı arasındaki ilişki.....	34
Şekil 4.2. GDM'ye yatkınlık yaratan farklı genlerin birlikte görülmesi ile normal glukoz toleransı sıklığı arasındaki ilişki .....	34

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 2.1. 100 gr ve 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi eşik değerleri .....	9
Tablo2.2. MODY Alt tipleri.....	20
Tablo4.1. Vaka ve kontrol gruplarının yaş, HbA1C, Vücut kitle indeksi, lipid profilleri yönünden dağılımları.....	29
Tablo 4.2. Vaka ve kontrol grubunun özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.3. Vaka ve kontrol gruplarının gebelik öykülerine göre karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4. Gen polimorfizimleri ile GDM ilişkisi .....	31
Tablo 4.5. IGF2BP2 (rs1470579) geninde <i>c</i> allelinin bulunması (cc ve ac) ile GDM ilişkisi .....	32
Tablo 4.6. GCK (rs1799884) geninde <i>a</i> allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi .....	32
Tablo 4.7. HNF1A (rs1169288) geninde <i>g</i> allelinin bulunması (gg ve tg) ile GDM ilişkisi .....	33
Tablo 4.8. HNF4A (rs2144908)geninde <i>a</i> allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi .....	33
Tablo 4.9. GCK (rs1799884) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi.....	35
Tablo 4.10. IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi.....	35
Tablo 4.11. HNF1A (rs1169288) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi.....	36
Tablo 4.12. HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi.....	36
Tablo 4.13. IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi .....	36
Tablo 4.14. GCK (rs1799884) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi.....	37

Tablo 4.15. HNF1A (rs1169288) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi .....	37
Tablo 4.16. HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi .....	38
Tablo 4.17. Gen polimorfizmleri ile parite ilişkisi.....	39
Tablo 4.18. Gen polimorfizmleri ile VKİ arasındaki ilişki.....	40
Tablo 4.19. Gen polimorfizmleri ile HbA1c arasındaki ilişki .....	40
Tablo 4.20. Gen polimorfizmleri ile lipid profili arasındaki ilişki.....	41

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gestasyonel diyabet (GDM), gebelik sırasında sık karşılaşılan medikal bir durumdur ve "gebelik sırasında başlayan ya da fark edilen herhangi bir düzeyde glukoz intoleransı" şeklinde tanımlanır[1]. Farklı etnik gruplarda ve ülkelerde farklılık göstermekle birlikte genel olarak tüm gebeliklerin %3- %14'ünü etkiler[2]. Eski yıllarda, GDM'nin ciddiyet derecelerini sınıflandırmak için daha hafif formlarına bozulmuş glukoz toleransı, ciddi formlarına GDM denmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar gebelikteki maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesi için kesin bir eşik değer bulunmadığını ve kan glukoz değerlerinin yüksekliği ile komplikasyonlar arasında lineer bir ilişki olduğunu gösterdi[3,4]. Komplikasyonların en iyi bilinenleri "gestasyonel yaşa göre büyük" (*LGA, Large for Gestational Age*) bebeklerin doğması ve buna bağlı olarak sezaryen ile doğum hızında ve omuz distozisinde belirgin artış olmasıdır. Glukoz intoleransına bağlı kısa süreli oluşan ve bebeği etkileyen durumlar ise neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, respiratuar distres sendromu ve polisitemidir [4]. GDM hastalarının hemen hemen %50'si gebelik sonrasında 5-10 yıl içinde aşikar diyabet geliştirirler [5,6].

Amerikan Diyabet Cemiyeti (*ADA, American Diabetes Association*), 2011 yılında yayınlanan kılavuzda, bilinen diyabeti olmayan tüm gebelere, 24-28 haftalarda 75-g OGTT uygulanmasını önerdi. Buna ilaveten açlık, 1. saat ve 2. saat kan şekeri değerleri için tanısal eşik değerlerini belirledi. Bu kriterlere göre; açlık kan şekeri:  $\geq 92$  mg/dL, 1. saat kan şekeri:  $\geq 180$  mg/dL, 2. saat kan şekeri  $\geq 153$  mg/dL üzeri değerler GDM tanısı koydurur. Tanı koymak için iki değil sadece bir anormal değer yeterli olduğu için, bu yeni ADA kriterleriyle GDM prevalansı anlamlı bir artış göstermiştir [7].

Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (*MODY, Maturity Onset Diabetes of Young*) genç yaşta başlayan (genellikle 25 yaş öncesi), monogenik otozomal dominant kalıtılan ve öncelikle pankreatik beta hücre disfonksiyonu ile ilişkili olan bir tip 2 diyabet formudur [8]. MODY'e neden olan polimorfizmlerin yer aldığı genler genel olarak şunlardır: Hepatosit nükleer faktör 4- $\alpha$  (*HNF4A*, genellikle: *MODY1*) olarak bilinen transkripsiyon faktörünü kodlayan gen, glukokinaz isimli glikolitik enzimi kodlayan gen (*GCK, Glucokinase*, genellikle:

MODY2), Hepatosit nükleer faktör 1- $\alpha$  (HNF1A, genellikle MODY3) isimli transkripsiyon faktörünü kodlayan gen, insulin promotor faktörü 1 (IPF1, genellikle: MODY4), transkripsiyon faktörü 2 (TCF2, genellikle: MODY5) ve nörojenik farklılaşma faktörü 1 (NEUROD1, genellikle: MODY6). Hastalığın en sık formları MODY 2 ve MODY 3 olup, tüm MODY alt tiplerinin %20-65'ini oluşturmaktadır. MODY 1 daha az görülmekle birlikte MODY olgularının %5'ini oluşturmaktadır. MODY 4-6 ise oldukça nadirdir. Yapılan pek çok araştırmada GDM ile MODY alt tipleri ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda GDM tanısı alan gebelerin %5-6'sında GCK mutasyonlarının bulunduğu gösterilmiştir [9]. Erken başlangıçlı diyabet ile ilgili yapılan bir başka çalışmada ise MODY-3 tanısı alan hastaların %38'inin GDM tanısının da olduğu saptanmış [10]. Ayrıca GDM sıklığında gözlenen etnik değişkenliğin, MODY sıklığındaki etnik değişkenlikle benzerliği; hastalığın etiopatogenezinde MODY gen polimorfizmlerinin etkin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

MODY alt tiplerinde görülen farklı gen polimorfizmleri farklı patolojik yollar üzerinden aynı ortak sonuca neden olmaktadır: bozulmuş insülin sekresyonu. "Erken yaşta ortaya çıkan beta hücre disfonksiyonu neden özellikle gebelik sırasında ortaya çıkmaktadır?" sorusunun yanıtı ise gebelik sırasında insülin direncinin artmasına bağlanabilmektedir [8].

Son yıllarda monogenik diyabetin ilişkilendirildiği genler üzerine yapılan birkaç çalışma mevcuttur. Konu ile ilgili başlıca CDKAL1, CDKN2A/2B, HHEX, IGF2BP2, SLC30A8, TCF7L2, KCNJ11, GCK, HNF1A, PPARG, FTO ve IRS1 gibi genler çalışılmıştır. En sık saptanan anlamlı ilişki ise GCK ve HNF1A gen polimorfizmleri ile GDM ilişkisidir.

Bahsedilen tüm bu çalışmaların ışığında, bu çalışmada amacımız MODY-3 başta olmak üzere tüm MODY alt tiplerinin GDM ile ilişkisinin belirlenmesi ile hastalığın patofizyolojisini daha net anlayabilmek, hastalığı öngörecekle belirteçler ortaya koymak ve beraberinde farklı tedavi modaliteleri gelişimine yardımcı olmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus

#### 2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Gestasyonel Diabetes Mellitus'un (GDM) klasik tanımı, ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da fark edilen herhangi bir düzeydeki karbonhidrat intoleransı şeklinde tanımlanır [11]. Tarihsel gelişimine bakıldığında, ilk kez 1940'lı yıllarda gebelik sonrası diyabet geliştirenlerin geçmiş gebeliklerinde fetal ve neonatal mortalitenin yüksek olduğu fark edilmiştir [12]. 1960'larda ise O'Sullivan gebelikteki glukoz intoleransının gebelik sonrası aşikar diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Eşik değer olarak gebe popülasyonunun %2.5'ünü (>2 standart sapma (SS) ) kapsayacak şekilde belirlenmiştir [13]. Son yıllarda gebelik sonrası aşikar diyabet gelişim riskinden ziyade olumsuz maternal ve fetal sonuçları önlemeye yönelik eşik değerler bulunması üzerine çalışmalar yapılmaktadır. GDM sıklığı toplumdan topluma farklılık göstermektedir ve gebelerin %1-14'ünde (ortalama %7) ortaya çıkmaktadır [7].

Hiperglisemi ve Gebeliğin İstenmeyen Sonuçları (HAPO, *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study*) çalışma grubunun 2008 yılında yayımlanan büyük uluslararası gözlemsel çalışmasında ikinci trimester oral glukoz tolerans testi (OGTT) değerleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz düzeyleri ile sezaryen doğum, fetal makrozomi (doğum ağırlığı >90 persentil), kordon kanı C-peptit düzeyleri ve klinik neonatal hipoglisemi arasında lineer bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Maternal glukoz düzeyi ile perinatal sonuçları arasındaki bu ilişkiler anne yaşı, Vücut kitle indeksi (VKİ) ya da ailede diyabet öyküsünden bağımsızdır [14, 15]. Diyabet ve Gebelik Çalışma Gruplarının Uluslararası Derneği (*IADPSG, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups*), HAPO çalışmasının sonuçlarına dayanarak yeni eşik değerler ortaya koymuştur. Bu eşik değerler, fetal makrozomide 1.75 kat artışa yol açan düzey temel alınarak belirlenmiştir [16].





**Şekil 2.1.** Gestasyonel Diabetes Mellitus prevalansının farklı ülkelerdeki dağılımı

Şekil 2.1'de tüm dünyada GDM prevalansının ülkeler arası farkları gösterilmiştir:

1. Kuzey Amerika'da prevalans çalışmalarında birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiş olup, bir çalışmaya göre GDM prevalansı beyazlarda %2.0, siyahlarda %2.9 olarak bulunmuştur. Ancak GDM prevalansının ABD'de %4.1 ile %6.6 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur[17, 18, 19, 20].
2. Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre GDM prevalansı %6.2 ile %11.4 arasında değişmektedir [21, 22].
3. Hindistan'da farklı sonuçlar elde edilmiş olup, GDM prevalansı %3.8 ile %21.0 arasında değişmektedir[23, 24].
4. Brezilya'da GDM prevalansı %7.2'dir [25].
5. Avustralya'da aborjinlerde GDM prevalansının %5.8, aborjin olmayanlarda %3.1 olduğu bulunmuştur [26].
6. Japonya'da GDM prevalansı %1.6'dır [27].

7. Çin'de %6.8 olan GDM prevalansı, Hong Kong'da %10.4 olarak bulunmuştur[27].
8. İngiltere'de yapılan bir çalışmada GDM prevalansının %1.1-2.9 olduğu gösterilmiştir[28].
9. Norveç'te yapılan bir çalışmada yükselme eğiliminde olan GDM prevalansının yeni tanı kriterleri kullanıldığında daha da yüksek saptandığı ve %31.5 olduğu belirtilmiştir [29].

O'Sullivan kriterlerine göre %2-5 olan GDM sıklığı, yeni kriterlerle İsrail'de %10, güneydoğu Asya'da %24, ABD'de %17-25, genel ortalama olarak %17.8'e yükselmiştir.[30, 31].

IADPSG, 2010 yılında yayınladığı konsensus raporunda eski GDM tanımı detaylandırmıştır. Açık diyabet ve GDM olarak gebelikte tanı konulan glukoz intoleransı ikiye ayrılmıştır[16]. Bu sınıflama 2011 yılında ADA tarafından kabul görmüş ve 2013 yılında yayınlanan raporda da yinelenmiştir. Ancak gerek yeni tanı kriterleri, gerekse yeni sınıflandırma Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Cemiyeti(*ACOG, American College Of Gynecology*)ve Ulusal Sağlık Enstitüsü (*NIH, National Institute of Health*)tarafından kabul edilmemiştir [7, 32, 33].

### 2.1.2. Patofizyoloji

Gebelik, normal süreçte dahi karbonhidrat toleransının azaldığı bir dönemdir. Tüm gebeliklerde gebeliğin ortasına doğru başlayan progresif insülin direnci ortaya çıkar. Bu durum üçüncü trimesterde şiddetlenerek tip 2 diabetes mellitus (T2DM) vakalarındaki insülin direncine eşdeğer bir düzeye ulaşır [3]. Maternal adipozite ve maternal dolaşımda yükselen insülin antagonisti etkileri olan prolaktin, leptin, insan plasental laktojen ve maternal CRH artışına bağlı maternal adrenal salgı artışı artıran kortizol gibi hormonlar insülin direncine yol açmaktadır [11]. Esas faktörün plasental hormonlar olduğunu doğumdan hemen sonra insülin direncindeki hızlı düşüş doğrulamaktadır.

Normal gebelikte beta hücrelerinin plastisitesi, artan insülin direncini kompanze etmekte ve normal glukoz düzeylerinin korunmasını sağlamaktadır. Ancak artan insülin ihtiyacını karşılayacak insülin rezervi olmayan bireylerde gebelik

sırasında hiperglisemi ortaya çıkar [3]. Bu rölatif insülin eksikliği otoimmün, monogenik ya da bilinen insülin direnci zemininde ortaya çıkabilir.

Obez olan GDM'lerde insülin direnci zayıflara göre çok daha belirgindir ve birinci faz insülin yanıtı değişmezken intravenöz glukoz verilmesini takiben gözlenen ikinci faz insülin yanıtında artış saptanmıştır. Normal kilolu GDM olgularında, aynı kilodaki sağlıklı gebelere kıyasla birinci faz insülin yanıtı azalmıştır [34].

Maternal hiperglisemiye bağlı olarak artan fetal kan glukoz düzeylerine yanıt olarak fetal hiperinsülinemi gelişecektir. Hiperinsülineminin etkileri en belirgin adipoz dokuda görülür. Fetal komplikasyonların başında gelen makrozomi bu mekanizmaya bağlı gelişen fetal büyümenin sonucudur [35].

### **2.1.3. GDM'nin Maternal ve Fetal Komplikasyonları**

Tanı kriterlerinin değişmesini takiben insidansı artan GDM, obezitenin hızla artması ve ileri anne yaşı gibi sebeplerle önemli bir sağlık problemi olmuştur. GDM, özellikle tanı konmayan ya da tedavi edilmeyen olgularda önemli fetal ve maternal morbidite ile ilişkilidir.

#### **2.1.3.1 Fetal Komplikasyonlar**

Maternal hiperglisemi ile fetal kötü sonlanım lineer bir ilişki içindedir. Bu ilişki açlık plazma glukozu (APG) 75mg/dl'yi aştığında başlamaktadır ve birinci ve ikinci saat plazma glukozu da benzer bir ilişkiye sahiptir; ancak bu değişkenler için artmış riski belirten kesin bir eşik değer bulunmamaktadır [14, 36].

Daha önce de bahsedildiği gibi kontrolsüz GDM'ye bağlı hiperglisemi fetusta hiperinsülinemiye yol açacaktır. Bunun sonucunda da aşırı fetal büyüme görülecektir. Gestasyonel yaşa göre büyük (LGA) fetüsler vajinal doğum sırasında omuz distozisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asfiksisi açısından risk altındadır [35, 37]. Diğer erken dönem riskler ise, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, kardiyomyopati, neonatal solunum sıkıntısı sendromu, hiperviskozite ve polisitemidir [38, 39]. HAPO çalışmasında

subklinik hipergliseminin de bağımsız bir değişken olarak kordon kanı C-peptit düzeylerini ve LGA doğumları etkilediği gösterilmiştir[14].

Ayrıca yapılan çalışmalar GDM annelerin çocuklarının uzun dönem obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin sağlıklı anne çocuklarına göre daha fazla olduğunu göstermiştir[39, 40].

### **2.1.3.2 Maternal Komplikasyonlar**

GDM, gebelik sırasında kötü fetal sonlanımın yanı sıra maternal sonlanımı da etkilemektedir. GDM tanısı olanlarda preeklampsi insidansı sağlıklı gebelere göre artmıştır. Ayrıca GDM öyküsü, artmış hipertansiyon, obezite ve T2DM gelişimi ile ilişkilidir. GDM öyküsü olan obez olguların metabolik sendrom geliştirme riskinin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu saptanmıştır [41, 42].

GDM, ortaya çıktığı doğumdan hemen sonra %10 olasılıkla aşikar diyabet şeklinde devam eder [3].İlerleyen yıllarda diyabet geliştirme riski etnik kökene, yaşanan bölgeye ve VKİ'ne göre değişmekle beraber 20 yıl içinde aşikar diyabet gelişme riski %40'tır [43].

### **2.1.4. Tarama ve Tanı**

Bilinen diyabet tanısı olmayan tüm gebeler GDM açısından gebelik sırasında taranmalıdır. Risk faktörleri bulunan hastalar konsepsiyon sonrası ilk vizitte OGTT ile değerlendirilmelidir.

#### **2.1.4.1. Risk Faktörleri**

GDM için risk faktörleri şunlardır:

- Birinci derece akrabada diyabet öyküsü
- Makrozomik bebek öyküsü (4100gr)
- Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü
- Gebelik öncesi kilonun ideal vücut ağırlığının  $\geq 110$  olması, VKİ  $> 30\text{kg/m}^2$ , gebelikler arasında ya da gebelik sırasında aşırı kilo alımı
- T2DM prevalansının yüksek olduğu etnik kökene sahip olmak

Açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğurmak

- İlk vizitte glukozüri saptanması
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- Glukokortikoid, antipsikotik gibi ilaç kullanımı
- Esansiyel hipertansiyon ya da gebelik-ilişkili hipertansiyon
- Metabolik sendrom

Bu risk faktörlerinden herhangi birinin bulunması erken tarama yapılmasını gerektirirken, mevcut risk faktörlerinin sayısının artması GDM riskinin artmasına yol açar[44].

Düşük riskli grup (risk faktörleri olmayanlar) ise gebeliğin 24.-28. haftalarında GDM açısından taranmalıdır.

#### **2.1.4.2. Oral glukoz tolerans testi**

Tarama testi, evrensel olarak kabul görmüş olan OGTT'dir. Ancak HAPO çalışmasının sonuçları ortaya çıkmadan önce yapılmakta olan iki basamaklı tarama yöntemi yerini 2010 yılında yayınlanan IADPSG konsensüsü sonrası tek aşamalı 75 gram OGTT'ye bırakmıştır. ADA ve Dünya Sağlık Örgütü (*WHO, World Health Organisation*)de bu testi kabul etmiştir.

İki basamaklı tarama testinde ilk olarak 50 gram oral glukoz yükleme testi yapılmakta, sonucu  $>140\text{mg/dl}$  ise ikinci basamak testi olan 100 gr OGTT'ye geçilmekte idi. 100 gr OGTT'de APG'nin yanı sıra birinci, ikinci ve üçüncü saat plazma glukozu ölçülüyor; iki anormal değer olması GDM tanısı koyduruyordu[3].

Yeni tarama testi olan 75 gr OGTT'nin en büyük avantajı hem tarama hem de tanı testi olarak kullanılabilmesidir. Bunun yanı sıra eşik değerlerinin 100gr OGTT'den daha düşük olması ve bir anormal değer tanısız olması nedeniyle daha hafif GDM vakalarının da yakalanması ve tedavi edilmesi mümkün olmuştur [7].

**Tablo 2.1.** 100 gr ve 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi eşik değerleri

	<b>100 gr OGTT</b>	<b>75 gr OGTT</b>
<b>0.dk</b>	95mg/dl	92mg/dl
<b>60.dk</b>	180mg/dl	180mg/dl
<b>120.dk</b>	155mg/dl	153mg/dl
<b>180.dk</b>	140mg/dl	

Son yıllarda 75gr OGTT ile 100gr OGTT'yi karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır.

Tek aşamalı tarama yöntemini kabul etmeyen ACOG, 75 gr OGTT'nin kullanımının maternal ve fetal sonlanım üzerine olumlu etkisi olmaksızın sağlık harcamalarını arttıracakını belirtmektedir [33]. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH, National Institute of Health) 2013 Konsensus Konferansı ise bu yöntemin sonlanımlar üzerine kanıtlanmış olumlu etkisi olmadığı halde artmış GDM insidansına yol açacağını ve bu durumun artmış prenatal vizite, sık fetal/maternal izleme ve doğum indüksiyonu gibi müdahalelerin daha fazla olmasına neden olacağını öne sürmektedir [32].

Ciddi GDM olgularının tedavisi ile perinatal sonlanımın düzeldiği ve komplikasyonların azaldığı tartışmasız bir bulgudur. Hafif GDM olgularının tedavisinin sonlanım üzerine etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Yeni tanı kriterleri ile hafif GDM olgularında bir artış olmakta ve HAPO çalışmasında öne sürüldüğü gibi perinatal morbidite bu olguların tedavisi ile önemli ölçüde azalmaktadır. Landon ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada da hafif GDM vakalarının tedavi edildiği grupta, tedavisiz izlenen grupla karşılaştırıldığında LGA, makrozomi, omuz distozisi, sezaryen doğum ve hipertansiyonda azalma gözlenmiştir [45].2005 yılında Crowther ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise herhangi bir düzeyde glukoz intoleransı olan gebeler çalışmaya dahil edilmiş[46]. Tedavi edilen GDM olgularında, kontrol grubunda kıyasla ciddi perinatal komplikasyonlarda (ölüm, omuz distozisi, kemik kırığı, sinir palsisinden herhangi biri) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir.Bu iki çalışma yeni kriterlerden önceki yıllara ait olmasına rağmen, HAPO çalışmasında önerilen yeni

tanı kriterlerine yakın kan şekeri düzeyleri hedeflenerek perinatal ve maternal morbiditelerin azaldığını göstermeleri bakımından önem arz etmektedir.

50 gr glukoz yükleme testinin günün herhangi bir saatinde yapılabilmesi, tarama testi olarak iki basamaklı tarama testini ön plana çıkarsa da, bu test yapılan kadınların %23'ü ikinci aşamada 100 gr OGTT'ye ihtiyaç duymakta ve ikinci kez hastaneye başvurarak kan vermektedirler [32]. Ayrıca Goldberg ve ark. yaptığı bir çalışmada 50 gr glukoz yükleme testinin sonuçlarının sirkadyen varyasyon gösterdiğini bulmuştur[47]. Günün ilerleyen saatlerinde insülin sekresyonunun ve insülin duyarlılığının azalmasına bağlı olarak glukoz intoleransının arttığı ve buna bağlı olarak öğleden sonra yapılan 50 gram glukoz yükleme testinin GDM tanısı açısından düşük pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle eski iki basamaklı tarama testi uygulanacaksa ise günün farklı saatleri için 50 gr glukoz yükleme testinin eşik değerleri farklı olmalıdır.

Tek basamaklı tarama yönteminin maliyet etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda uzun dönem maternal sonuçları gözönüne alınmadığında maliyet etkin olmadığı bulunmuştur[48]. Bunun aksine; aşikar diyabet geliştirme riski, yenidoğanın gelecekte kardiyovasküler hastalık ve obeziteye yatkınlığı gibi uzun dönem etkiler değerlendirildiğinde yeni tarama yöntemi iki basamaklı yöntemden daha maliyet etkindir [40].

Bu tartışmaları farklı bir boyuta taşıyan Visser, OGTT'nin tekrar edilebilirliği düşük bir test olması nedeniyle 24.-28. haftada yapılan OGTT hangisi olursa olsun sonucun normal olması durumunda gebeliğin ilerleyen haftalarında tekrar OGTT yapılmasını önermiştir [49]. Bu test ile artan insülin direncine bağlı yeni gelişen vakaların ve ilk testteki yanlış negatif vakaların yakalanabileceğini belirterek, bu yöntemin daha maliyet etkin olabileceğini öne sürmüştür.

#### **2.1.4.3. Diğer tanı yöntemleri**

**HbA1C:** T2DM tanı kriterleri arasında yer alan HbA1C'nin GDM'de tanı, izlem ya da postpartum değerlendirme için kullanımı uygun değildir. GDM'de glikolize ürünlerin kullanımı için daha fazla çalışma yapılmalıdır [50].

**İntravenöz glukoz tolerans testi:** Bu yöntemde 25 gram glukoz intravenöz olarak hızlıca infüze edilir. İnfüzyon öncesi, 10. dakika ve 60. dakikada glukoz düzeyleri için örnek alınır. 10. dakika ve 60. dakika sonuçları bölünerek elde edilen oran değerlendirilir. Oral glukoz yüklenmesini tolere edemeyen hastalarda kullanılması önerilen bu yöntem standart olarak kullanılmamaktadır, OGTT ya da gebelik sonlanımları açısından valide edilmemiştir [51, 52].

**Açlık plazma glukozu (APG):** APG'nin kullanımı tek başına tanı ya da tarama yöntemi olarak kullanılmaktan ziyade OGTT sayısını azaltmaya yöneliktir. Bu konuda yapılan çalışmalarda APG'nin OGTT değerleri ile pozitif, insülin duyarlılığı ile negatif korrele olduğu gösterilmiştir [53, 54]. Eşik değer olarak 86mg/dl'nin belirlenmesi ile OGTT sayısının %28 azaldığı; ancak beraberinde %18 GDM vakasının atlandığı gösterilmiştir [54]. HAPO çalışmasında 75 gr OGTT ile tarama yapılan gebelerde APG %55, birinci saat plazma glukozu %33, ikinci saat plazma glukozu %12 tanısal değerlere sahiptir. Bu durumdan yola çıkarak APG > %50 tanısal olan bölgelerde, ilk basamak olarak APG bakılması ve tanısal olmayan APG değerleri saptandığında 75 gram OGTT yapılması önerilmektedir [31].

**Seri glukoz izlemi:** Oral glukoz yüklemesini tolere edemeyen, özellikle gastrik operasyonlar sonrası dumping sendromu gelişen hastalarda periyodik açlık ve postprandiyal plazma glukozu takibi bir seçenek olabilir [55].

### 2.1.5. Tedavi

GDM, endokrinoloji uzmanı, kadın doğum uzmanı, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve yenidoğan uzmanının birlikte çalıştığı multidisipliner bir yaklaşım içinde tedavi edilmelidir. Tedavinin amacı maternal ve fetal morbiditeye yol açmamak için gereken normal glukoz düzeyinin sağlanması ve idame ettirilmesidir.

Tedavide ulaşılması istenen hedeflere göre APG  $\leq 95$ mg/dl, birinci saat plazma glukozu  $\leq 140$ mg/dl ve ikinci saat plazma glukozu  $\leq 120$ mg/dl olmalıdır.

2011 yılında yayınlanan bir derlemede, normal kilolu diyabetik olmayan 255 gebenin 24 saatlik kan glukoz düzeylerinin izlemi sonucunda APG  $71 \pm 8$  mg/dl, postprandiyal 1. saat plazma glukozu  $109 \pm 13$ mg/dl, postprandiyal 2. saat plazma



glukozu ortalaması ise  $99 \pm 10$ mg/dl olduğu belirtilmiş. Bu değerlerin iki standart sapması ortalama değerlerine eklendiğinde postprandiyal değerler ADA/ACOG hedeflerine benzer saptanmıştır. Ancak APG 87mg/dl bulunmuştur ki, bu değer hedef değer olan 95 mg/dl'nin çok altındadır [56].

LGA azaltılması için yeni hedefler belirlenmesi düşünülmelidir; fakat bazı çalışmalar plazma glukoz düzeyinin  $\leq 86$ mg/dl olması durumunda gestasyonel yaşa göre küçük fetüs (*SGA, Small for Gestational Age*) oranının artabileceğini göstermiştir [57].

Tedavinin en önemli aşaması beslenme ve kilo kontrolüdür.

### 2.1.5.1. Diyet ve Kilo Kontrolü

GDM tanısı konduktan sonra ilk yapılması gereken hastaya uygun beslenme planının yapılmasıdır. GDM tedavisinde beslenme tedavisinin amacı, ketozu önlemek, VKİ'ye göre uygun kilo alımını, normoglisemiyi ve normal fetal gelişimi sağlamaktır [58]. Günlük kalori alımı, gebelik sırasında ideal kilosunda olanlar için 30kcal/kg/gün, kilolu kişiler için 22-25kcal/kg/gün, morbid obezler için 12-14kcal/kg/gün, zayıf kişiler için ise 40kcal/kg/gün şeklinde belirlenmiştir. Morbid obezlere verilen hipokalorik diyetlerin (<1200 kcal/gün) ketonemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Karbonhidrat miktarı günlük kalori ihtiyacının %40'ını geçmemelidir. Karbonhidrat miktarını azaltırken ketonemiye yol açmamasına dikkat edilmelidir. Düşük glisemik indeksli besinlerle karbonhidrat ihtiyacı karşılanmalıdır. Protein alımı günlük kalori alımının %20'sinden az olmalı, yağlar toplam kalorinin %40'ını oluşturmmalıdır. Ketozun önüne geçmek için gece yatmadan ara öğün önerilmelidir.

Normal kilolu bir gebe, ilk trimesterde 1.4- 2.3 kg/ay kilo almalıdır. Kilo artışı gebeliğin devamında 0.5-0.9 kg/hafta olmalıdır. Aşırı kilolu kadınlarda bu artış vücut ağırlığının %50'sini geçmemelidir. Genel olarak obez kadınlara (VKİ> 30 kg/m<sup>2</sup>) 7kg gibi göreceli olarak az kilo artışı önerilmektedir. Zayıf kişilerin (VKİ< 19,8kg/m<sup>2</sup>) ise normalden fazla kilo (18 kg'a kadar) alması önerilir [58].

Önerilenden fazla kilo alımı, LGA, preterm doğum ve sezaryen doğum gibi istenmeyen sonuçlanımlarda artışa yol açmaktadır [59].

GDM gelişimi açısından ise hem gebelik öncesi VKİ, hem de gebelik sırasındaki net kilo alımı çok önemli bağımsız değişkenlerdir. Obezite ve GDM'nin birlikte bulunması ise additif etki yapmakta ve tüm LGA olgularının %23,3'ünden sorumlu tutulmaktadır. Gebelik sırasında alınan kilonun fazla olması da bu durumu kötüleştirmektedir [60].

Heude ve ark. yaptığı bir çalışmada, VKİ yüksek olan kadınların LGA riskinin belirgin artmış olduğu, gebelik sırasında net kilo alımının eşlik eden risk faktörü olmaksızın LGA ile ilişkilendirilebileceği; ancak bu kilo artışına eşlik eden hipertansiyon ve GDM gibi glukoz metabolizma bozuklukları mevcut olduğunda bu ilişkinin daha anlamlı olduğu ortaya konmuştur [61].

Zayıf ya da normal kilolu kadınlarda, gebelik sırasında net kilo alımının fazla olmasının, fetal yağ birikimi açısından maternal VKİ'ye göre daha anlamlı olduğu saptanmıştır. Ancak aşırı kilolu ya da obez kadınların gebeliklerinde fetal yağ birikimi açısından maternal VKİ, gebelik sırasındaki net kilo alımından daha önemlidir [62].

Obezite ve diyabetin genetik temeli üzerine yapılan çalışmalarda birçok gen tespit edilmiştir. Obezite ile ilişkisi gösterilen yaklaşık 30 lokus mevcuttur. Bunlardan obezite ilişkisi en kuvvetli olanlardan biri FTO'dur. Obezite ile ilişkisinin yanı sıra bu genin T2DM ve GDM ile ilişkisi de olduğu gösterilmiştir [63, 64].

### 2.1.5.2. Farmakolojik Tedavi

Yukarıda bahsedilen hedeflere diyet, kilo kontrolü ve egzersiz ile ulaşılamazsa farmakolojik tedavinin ivedilikle başlanması gerekmektedir. Bir hafta içerisinde diyet uyumuna rağmen iki ya da daha fazla yüksek değer görülmesi medikal tedavi gerekliliğini gösterir[50].

**Oral anti-hiperglisemik ajanlar:** Gliburid ve metforminin gebelikte diyabet tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlık olması ve uzun dönem etkilerin henüz bilinmemesi nedeniyle oral anti-hiperglisemik tedavinin kullanımı henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi(FDA, Food and Drug Administration)tarafından onaylanmamıştır. ACOG bu

tedavileri kabul etmişse de ADA henüz mesafeli durmakta diyetle regüle olmayan GDM tedavisinin insülin ile yapılmasını önermektedir [33, 65].

**Gliburid tedavisi:** Birçok çalışmanın sonucuna göre neonatal hipoglisemiye yol açmaması ve konjenital anomaliye yol açmaması nedeniyle hafif – orta şiddette GDM olgularında güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir [66-69].

Tempe ve ark. çalışmasında gliburid tedavisinin diyetle regüle olmayan GDM olgularında insülinle benzer etkinliğe sahip olduğu (%93.8 vs %97.1, sırasıyla) ve ciddi bir yan etki profilinin olmadığı belirtilmiştir[66].Ancak gliburid tedavisi altında bebeklerde makrozominin daha fazla olması, daha fazla yoğun bakım ihtiyaçlarının olması ve açıklanamayan bir fetal kayıp olması, tedavi ile ilgili soruları gündeme getirmiştir [70].Konu ile ilgili detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Metformin tedavisi:** Metformin plasentayı geçer ve fetal metformin maruziyetinin etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada metformine maruz kalan fetusların total yağ ya da santral obezite açısından maruziyeti olmayan gruba göre farklı olmadığı ancak maruz kalanlarda subkutan yağ dokuda anlamlı artış olduğu saptanmıştır [71]. Diyabetik anne bebeklerinde obezite 5 yaşından önce prezente olmadığı için uzun dönem sonuçları ile ilgili daha fazla çalışma gereklidir [72].

Metformin tedavisi ikinci ve üçüncü trimesterde güvenli ve etkin olmakla birlikte, vakaların %25-50'si ilerleyen dönemde insülin tedavisine gereksinim duymuştur[73].Bu durum GDM'de kullanılan diğer anti-hiperglisemik ajan olan gliburid ile karşılaştırıldığında gliburid ile kan şekeri kontrolünün daha iyi sağlandığı bulunmuştur [74].

PKOS tanısı olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olan metforminin gebelik sırasında kullanımı ve sonuçları ile ilgili çelişkili çalışma verileri bulunmaktadır; ancak Glueck ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS tanısı olan gebelerde metformin tedavisinin preeklampsi ile ilişkili olmadığı ve güvenle kullanılabilirliği gösterilmiştir [75].

**İnsülin tedavisi:** Diyetle regüle olmayan GDM olgularında sıklıkla tercih edilen tedavi insülinidir. İnsülin tedavisinin etkinliği, evde yakın kan şekeri takibi ile

değerlendirilmektedir. Alternatif bir yöntem olarak fetal abdominal çevre ölçümü önerilmekte ve fetal abdominal çevre artmış ise maternal hiperglisemi hafifse dahi insülin tedavisi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir[76].

İnsülin tipi konusunda dikkat edilmesi gereken en önemli nokta düşük antijenisitedir. Antijenisitesi en düşük insülinler, kısa etkililerden regüler insülin ve orta etkili olarak insülin NPH'dir. Diğer insülin tiplerinin güvenilirliği ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Kısa etkili insülinlerden insülin lispro ve insülin aspartın minimal plasental geçişi ve teratojen etkisinin görülmemesi nedeniyle gebelikte kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu kısa etkili insülin analoglarının kullanımında neonatal sonlanım, regüler insüline benzerdir[77].

Uzun etkili insülinlerden insülin detemirin 2012'de yapılan bir çalışmanın sonucuna göre etkin ve güvenli olduğu gösterilmiş, bunu takiben de FDA tarafından gebelik kategorisi C iken B olarak değiştirilmiştir [78, 79].İnsülin glarjin ile ilgili in vitro çalışmalarda plasental geçişin olmadığı gösterilmiş olsa da in vivo kanıtlar yetersizdir [80].

İkiz gebeliklerde gebelikteki insülin ihtiyacının tekil gebelikteki GDM'nin iki katına ulaşabileceği akılda tutulmalıdır.

### **2.1.5.3. Egzersiz**

Kas kitlesini arttıran egzersiz, dokuların insülin duyarlılığını arttırarak glisemik kontrolü kolaylaştırır. Sonuç olarak hem açlık hem de tokluk plazma glukoz düzeylerinde düşüş sağlanır [81].Barakat ve ark. yaptığı bir çalışmada orta şiddette egzersiz GDM ilişkili makrozomi riskini %58 azaldığı, egzersiz yapan grupta %12 daha az maternal kilo alımı olduğu gösterilmiştir [82].Bu nedenle ikinci ve üçüncü trimesterde orta şiddette egzersizin GDM ilişkili kötü sonlanımı azalttığı belirtilmiştir. ADA, GDM tanısı olan tüm gebelere, tıbbi ya da obstetrik kontrendikasyonu bulunmuyorsa orta şiddette egzersiz önermektedir [83].

### **2.1.6. Postpartum takip veT2DM gelişimini önleme**

Doğum sonrası, eğer gebelik sırasında ortaya çıkan Tip 1 Diabetes Mellitus'tan (T1DM) şüphelenilmiyorsa, doğum sonrası hemen insülin tedavisi

kesilmelidir. Gebeliği sırasında GDM olan tüm kadınlar doğum sonrası 6-12 hafta sonra 75 gr OGTT ile değerlendirilmelidir [11, 65]. Uzun dönemde diyabet ya da prediyabet riski için tüm kadınlar 3 yılda bir taranmalı ve kontrendikasyon yok ise metformin tedavisi başlanmalıdır [65].

GDM vakalarının %30-60'ı sonraki gebeliklerinde GDM rekürensisi ile karşılaşmaktadır. Multiparite, kilo alımı ve ileri yaş GDM rekürensisi arttırmaktadır [84].

GDM tanısı alan bireylerin farklı kaynaklarda değişmekle beraber 15-20 yıl içerisinde aşikar diyabet geliştirme riski %17-63'tür [11, 85]. Gebeliğin erken döneminde (<24 hafta) GDM ortaya çıkması, insülin ihtiyacı olması, neonatal hipoglisemi, gebelik sırasında ya da erken postpartum dönemde insülin otoantikorlarının saptanması ve tekrarlayan GDM ileride aşikar diyabet gelişimini arttıran risk faktörleridir [86-88]. Bu riskin azaltılması için yaşam tarzı değişiklikleri, yağ tüketiminin azaltılması, obez hastalarda kilo verilmesi ve metformin tedavisi etkin yöntemlerdir. Diyabetin önlenmesinde Troglitazon (TRIPOD, *Troglitazone in the prevention of diabetes*) çalışmasında glitazon kullanımının, GDM öyküsü olan vakalarda T2DM gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir [89].

## 2.2. Monogenik Diyabet

WHO ve ADA diyabet sınıflandırmasını etiyolojiye yönelik olarak T1DM, T2DM, GDM, monogenik diyabet ve diğer diyabet türleri şeklinde sınıflandırmıştır. T1DM ve T2DM patogenezinde birçok genetik ve çevresel etmen yer almaktadır, monogenik diyabetler yalnızca bir gendeki defekt sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu genler esas olarak  $\beta$  hücre fonksiyonunda rol oynamakta ve monogenik diyabetikler tüm diyabet olgularının %1-5'ini oluşturmaktadır [90].

Monogenik diyabet de kendi içinde heterojen bir gruptur, neonatal diabetes mellitus (NDM), gençlikte ortaya çıkan erişkin tip diyabet (MODY) ve mitokondrial diyabet şeklinde üç başlık altında incelenebilir.

### 2.2.1. Neonatal Diabetes Mellitus (NDM)

NDM, 260.000 canlı doğumda bir görülen nadir bir hastalıktır [91]. NDM, yaşamın ilk altı ayında büyüme gelişme geriliği, dehidratasyon, ketoasidozun eşlik ettiği ya da etmediği sepsis ile prezente olur. Klinik seyrine göre geçici veya kalıcı olarak sınıflandırılır.

Geçici neonatal diabetes mellitus (GNDM) gelişimsel bir  $\beta$  hücre maturasyon defektine bağlıdır ve postnatal dönemde kendiliğinden düzelir. Yaşamın ilk haftasında insülin ihtiyacı olmasına rağmen takiben tamamen düzelir. Ancak bu hastaların altta yatan pankreatik defektlerinin olması, bu vakaların puberte ve gebelik gibi yüksek riskli dönemlerde diyabet gelişiminde artışa yol açmaktadır [92].

HNF-1 $\beta$  genindeki heterozigot mutasyonlar, tipik olarak genç erişkinlik döneminde MODY5'e yol açmaktaysa da GNDM gelişimde önemli olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur [93].

Kalıcı neonatal diabetes mellitus (KNDM), erken başlangıçlı persistan hiperglisemi ile karakterizedir ve ömür boyu tedavi gerektirir. KNDM olan beyaz ırktan hastaların yaklaşık olarak yarısında sorumlu gen defektlerinin K<sup>+</sup>-ATP kanalının Kir6.2 ve SUR1 isimli 2 alt birimini kodlayan,  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını düzenleyen KCNJ11 ve ABCC8 genlerindeki mutasyonlar olduğu gösterilmiştir [94, 95]. KNDM ile ilişkili diğer genler ise PTF1 $\alpha$ , IPF-1 (Pdx-1), EIF-2AK3, glukokinaz (GCK), FOXP3, insülin ve GLIS3'tür.

GCK genindeki homozigot mutasyonlar  $\beta$  hücrelerinde glikolitik aktivitenin tamamen kaybolmasına bağlı olarak KNDM'ye yol açarken, heterozigot mutasyonları insülin salınımında hafif bir bozulmaya yol açarak MODY2 veya GDM şeklinde karşımıza çıkar [96].

İnsülin genindeki mutasyonlar, insülin molekülünün endoplazmik retikulum içinde normal katlanmasını bozarak insülin salınımında azalmaya yol açar. Bu durumun erken başlangıçlı ve çok ağır NDM'den hafif bir MODY formuna ya da gestasyonel diyabete kadar çok farklı klinik yansımaları olabilir [92].

### 2.2.2. Gençlikte Ortaya Çıkan Erişkin Tip Diyabet (MODY)

İlk olarak 1960'larda yavaş ilerleyen hafif seyirli veya asemptomatik bir diyabetin varlığı ortaya konarak, bu diyabetin ailevi yatkınlığının olduğu belirtilmiştir. Gençlerde ortaya çıkan bu glukoz intoleransı ve açlık hiperglisemisinin uzun yıllar sülfonilüre kullanımı ile kontrol altına alınabileceği gösterilmiş ve ilk kez MODY tanımı ortaya konmuştur [97-101]. 1974 yılında ise Tattersall ve Fajans tarafından tanıdan itibaren iki yıl boyunca insülin tedavisiz izlenen genç diyabetik hastalarda MODY tanımlanmış ve bu vakaların ailesel yatkınlığı olduğu gösterilmiştir [102, 103]. MODY'nin otozomal dominant kalıtım paterni ilk kez bu yıllarda tanımlanmıştır. MODY tanısını koymak için aşağıdaki tanı kriterleri kabul görmüştür [103]:

1. Erken başlangıçlı diyabet (<25 yaş)
2. Ailede 2 veya daha ideali 3 bireyde erken başlangıçlı diyabet olması
3. Otozomal dominant kalıtım paterni
4. İnsülin bağımlı olmaması (tanıdan itibaren yaklaşık 5 yıl insülin ihtiyacı olmaması)

Günümüzde MODY, farklı genlerde ortaya çıkan ve beta hücre fonksiyonunda bozulmaya yol açan mutasyonlarla oluşan diyabetin aynı çatı altında toplandığı heterojen bir grubu temsil etmektedir. Beta hücrelerinin ve pankreasın fetal gelişimi,  $\beta$  hücrelerinin doğum sonrası maturasyonu ve idamesinden sorumlu pek çok genin mutasyonu bu patofizyolojiden sorumludur.

MODY'nin sıklığı ile ilişkili yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Sonuçlar bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte, gerçek prevalansı bilinmemektedir. Yaklaşık olarak Avrupa'da MODY sıklığı %1-2'dir [104]. Almanya'da yapılan çalışmalarda sonuçlar %0.14 ve %1.8 arasında değişmektedir (sırasıyla n=40927 ve 2067) [105, 106]. Norveç ve Almanya/Avusturya'da yapılan daha güncel bir çalışmada ise MODY prevalansı %0.4 ve %0.68 olarak bulunmuştur. [107, 108]. Klinik parametreler ile MODY vakalarının tanı alamadığı ya da yanlış tanı aldığı ve bu nedenle birçok MODY vakasının uygun tedaviyi almadığı düşünülmektedir. Klinik parametrelere dayalı prevalans çalışmalarının da bu nedenlerle doğruyu yansıtmadığı düşünülmektedir [109].

MODY'nin klinik olarak tanımlanmasının ardından, MODY'e yol açan tek gen defektlerini saptamak için 1990'lı yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu dönemde MODY ile ilişkili beş genin varlığı ortaya konmuş ve vakaların çoğunluğunda bu genlerdeki mutasyonların, polimorfizmlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genler sırası ile MODY1'e yol açan kromozom 20q'da yer alan hepatosit nükleer faktör 4 $\alpha$  (HNF-4 $\alpha$ ) [110], MODY2'e yol açan kromozom 7p'de yer alan glukokinaz (GCK) [111-113], MODY 3'e yol açan kromozom 12q'da yer alan hepatosit nükleer faktör 1 $\alpha$  (HNF-1 $\alpha$ ) [114, 115], MODY4'e yol açan kromozom 13q12.1'de yer alan insülin promotör faktör 1 (IPF-1) [116] ve MODY5'e yol açan kromozom 17cen-q21.3'te yer alan hepatosit nükleer faktör 1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$ )'dır [117]. Son yıllarda bu gen ailesine altı yeni gen daha katılmıştır. Halen genetik altyapısı belirlenemeyen MODY kliniği olan hastalar MODY-X başlığı altında sınıflandırılmaktadır. Tüm MODY alt tipleri ve ilişkili genler Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

MODY alt tiplerinin prevalansı farklı toplumlarda ve farklı etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Genel anlamda MODY2 tüm vakaların %8-63'ünü, MODY3 %21-64'ünü oluşturmaktadır. Bu iki alt tipe kıyasla diğerleri oldukça nadir görülmektedir [118].



Tablo 2.2. MODY Alt tipleri

MODY Alt tipi	İlgili Gen	Genetik Lokus	Gen Fonksiyonu	Etkilenen Bölge	Özgün Klinik Özellik
MODY1	HNF-4 $\alpha$	20q	Transkripsiyon faktörü (Nükleer faktör)	Pankreas	Progresif insülin salınım defekti, fetal makrozomi, geçici neonatal hiperglisemi
MODY2	GCK	7p15-p13	Hekzokinaz IV	Pankreas/ Karaciğer	Stabil, hafif açlık hiperglisemisi. Nadir mikrovasküler komplikasyon
MODY3	TCF-1	12q24.2	Transkripsiyon faktörü (Homeodomain)	Pankreas/ Böbrek	Progresif insülin salınım defekti, renal glukozuri
MODY4	IPF1	13q12.1	Transkripsiyon faktörü (Homeodomain)	Pankreas	Çok nadir Hafif seyir (heterozigot form) Homozigot formda, pankreas agenezi, neonatal diyabet
MODY5	TCF2	17q12	Transkripsiyon faktörü (Homeodomain)	Böbrek/ Pankreas	Progresif diyabet, kistik renal hastalık, genitouriner anomaliler, pankreas atrofisi, ekzokrin disfonk. Hiperürisemi
MODY6	Neuro D1	2q	Transkripsiyon faktörü (bHLH)	Pankreas	Nadir
MODY7	KLF11	2p25	Transforme edici büyüme faktörü-beta ile indüklenebilir erken büyüme yanıtı 2	Pankreas	Pankreas atrofisi, ekzokrin pankreas disfonksiyonu
MODY8	CEL	9q34.3	Kolesterol esterleri ve diyetle alınan çeşitli esterleri hidrolize eder	Pankreas	Nadir
MODY9	PAX4	7q32	Transkripsiyon faktörü (Paired domain gen 4)	Pankreas	Nadir
MODY10	INS	11p15.5	Langerhans beta adacık hücreleri	NF-kappa-B	Nadir
MODY11	BLK	8p23-p22	Tirozin kinaz (B lenfositleri)	MIN6 beta hücreleri	Nadir

### 2.2.2.1. MODY Alt tipleri

#### **MODY1**

MODY1, kromozom 20'de yer alan HNF-4 $\alpha$  geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir bozukluktur. Tüm MODY'lerin %5'ini oluşturmaktadır. Ancak HNF-1 $\alpha$  mutasyonu saptanmayanlara yapılan testlerde HNF-4 $\alpha$  mutasyonu %30 olarak bulunmuştur [92]. Bu genin ürünü bir steroid/tiroid nükleer reseptör olan HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ 'nın ekspresyonunu artırır. HNF-1 $\alpha$  ve HNF-4 $\alpha$  birlikte eksprese oldukları dokularda embriyonik dönemden erişkinliğe kadar fonksiyon gösterirler ve insülin ekspresyonunu kontrol ederler. Bunun yanı sıra pankreas hücrelerinde glukoz metabolizması ve transportunda önemli rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin transkripsiyon faktörlerini düzenlerler [119]. Karaciğerde bu iki transkripsiyon faktörü lipoprotein biyosentezinde görevlidir [120]. Bu sebepten, HNF-4 $\alpha$  mutasyonu olan vakaların düşük serum trigliserid (TG), apoAII, apoCIII ve lipoprotein a düzeyleri mevcuttur [121]. HNF-4 $\alpha$  mutasyonlarının makrozomiye ve neonatal dönemde geçici hiperinsülinemik hipoglisemiye yol açtığı gösterilirken bu vakaların ilerleyen dönemde MODY geliştirdiği gözlenmektedir [122].

MODY1 olgularının sulfonilürelerin hipoglisemik etkilerine daha duyarlı oldukları görülmüştür [123]. Bu vakaların insülin salınımında ciddi defekt olmasına rağmen hafif bir diyabet ile prezente olurlar; ancak hiperglisemi zaman içinde kötüleşir. Yaşamın 2-3. dekadında insülin ihtiyacı olması nedeniyle sıklıkla T1DM tanısı alırlar. Doğru tanı koyulması tedavi modaliteleri açısından önemli olduğu gibi genetik danışmanlık açısından da önemlidir. MODY1 %50 ihtimalle kalıtılmasına karşın T1DM'de bu risk yalnızca %5'tir [124].

#### **MODY2**

MODY2, kromozom 7p15'te yer alan glukokinaz genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. MODY ile ilişkili 200'ün üzerinde tanımlanmış mutasyon ve polimorfizm mevcuttur. Sıklığı diğer MODY alt tipleri gibi toplumdan topluma farklılık göstermektedir. Avrupa'da, Asya'ya göre daha sık rastlanmaktadır. MODY3'ten sonra en sık görülen alt tiptir. Asya'da ise tüm MODY'lerin yaklaşık %5'ini oluşturur[90]. Glukokinaz (Hekzokinaz IV) (GCK) pankreas, beyin ve karaciğerde eksprese olur. GCK, pankreas beta hücrelerinde glukoz sensörü görevi

gören ve insülin sekresyonunu düzenleyen bir glikolitik enzimdir. Buna karşılık, insülin hepatositlerde GCK ekspresyonunu arttırmaktadır. Salınan insülinin hepatik GCK konsantrasyonunu arttırması sonucunda hepatositlerdeki glukoz kullanımı beta hücreleri tarafından kontrol edilmiş olur [90]. İnaktive edici mutasyonlar, hücrenin glukozla karşı duyarlılığının azalmasına neden olurken glukozla bağlı insülin salınım eğrisinin sağa kaymasına yol açar [125].

Heterozigot GCK-inaktive edici mutasyonlar, doğumdan itibaren olabilen ilerleyici olmayan hafif açlık hiperglisemisine yol açmaktadır[112]. Postprandiyal hiperglisemi ise MODY2’de mevcut olan bu moleküler defektin neden olduğu karaciğerde azalan glikojen sentezi ve artmış glukoneogeneze bağlıdır [92]. Homozigot GCK mutasyonları KNDM gibi ciddi bir klinikle prezente olurken, heterozigot GCK-aktive edici mutasyonlar, ailesel hiperinsülinizm ve hipoglisemiye yol açar [126].

MODY2 genellikle asemptomatik bir seyre sahiptir. Bunun nedeni olarak GCK mutasyonlarına pankreas beta hücrelerinin fizyolojik adaptasyonu gösterilmektedir [9]. Hastaların %50’sinde aşikar diyabet gelişir. Gebelik genellikle bu defekti ortaya çıkaran tetikleyici bir faktördür. Beyaz gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada sıkı klinik kriter uygulanarak hasta seçimi yapıldığında GCK polimorfizmlerinin GDM vakalarının %80’inden sorumlu olduğu gösterilmiştir [127]. Diğer diyabet türleri ile kıyaslandığında MODY2’de mikrovasküler komplikasyonlar nadiren ortaya çıkar. Obezite, hipertansiyon ve dislipidemi sık değildir [113]. Tedavide genellikle farmakolojik ajan kullanımı gerekli değildir. Yaşam tarzı değişikliği yeterlidir; ancak gebelikte insülin ihtiyacı olabilir.

### **MODY3**

MODY3, kromozom 12q’da yer alan HNF-1 $\alpha$ , diğer deyişle TCF-1 (Transcription Factor 1) genindeki defekte bağlı gelişmektedir[114, 115]. HNF-1 $\alpha$ , karaciğer, böbrek, pankreas ve bağırsaklarda eksprese olan homeodomain içeren bir transkripsiyon faktörüdür. Klinik olarak MODY1’e benzemektedir. Patofizyolojisi de ortak yolları olması nedeniyle MODY1’e benzerdir. Farklı olarak böbreklerde proksimal tübüler sodyum-glukoz taşıyıcısı 2’nin fonksiyonu üzerine etkileri mevcuttur. Bu nedenle MODY3 olgularında glukoz atılımı için renal eşik değer daha

düşüktür ve klinik olarak karşımıza renal glukozüri ile çıkmaktadırlar [128].HNF-1 $\alpha$  mutasyonu olan vakalarda ciddi insülin sekresyon defekti ve beta hücrelerinde artmış apoptoz görülür [129].Azalan beta hücre sayısına bağlı olarak artmış postprandiyal hiperglisemi ile prezente olurlar. MODY3 sülfonilüreye oldukça duyarlıdır, ancak hastalığın ilerleyen dönemlerinde insülin ihtiyacı olmaktadır. Uzun dönem mikrovasküler komplikasyon riski T2DM ile benzerdir ve erken tanı, tedavi ile komplikasyonlar azaltılabilir[130-132].

MODY3, İngiltere ve birçok Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalara göre en sık MODY alt tipidir[133-135].Fransız Monogenik Diyabet Grubu MODY3 prevalansının ülkelerinde %39 olduğunu belirtmiştir[136].Ancak Japonya ve Arjantin'de yapılan çalışmalar bu ülkelerde HNF-1 $\alpha$  mutasyonunun prevalansının düşük olduğunu göstermiştir. Erken yaşta tarama yapan ülkelerde MODY2 prevalansı yüksek iken, erişkin yaşta tarama yapılan hastalarda MODY3'ün prevalansı daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun sebebi GCK gen defektinin erken yaşta hiperglisemik prezantasyonu, HNF1 $\alpha$  disfonksiyonunun ise ikinci dekattan sonra ortaya çıkan belirgin postprandiyal hiperglisemiye yol açmasıdır[109].

HNF1 $\alpha$  mutasyonlarının karaciğer adenomları ile ilişkili olduğu ile ilgili yayınlar mevcuttur. İlişki inkomplet penetrans nedeniyle kuvvetli değildir. Ancak karaciğerdeki preneoplastik nodüllerde HNF1 $\alpha$  ekspresyonunun az olması karsinogenezdeki rolünü ortaya koymaktadır. Ayrıca karaciğer adenomları olan MODY3 olgularının diyabetlerinin daha ağır seyrettiği gösterilmiştir[137, 138].

#### **MODY4**

MODY4, 13. kromozomda yer alan IPF-1 veya pankreatoduodenal homeobox-1 (Pdx-1) geninin heterozigot mutasyonunun yol açtığı nadir bir klinik tablodur. IPF-1, erken pankreatik gelişim, farklılaşma ve maturasyonundan sorumlu olan, aynı zamanda insülinin transkripsiyonel düzenlenmesinden sorumlu bir transkripsiyon faktörüdür.

Homozigot mutasyonları pankreatik ageneze yol açarak KNDM'ye, heterozigot mutasyonları insülin salınımindaki defektlerin sonucunda MODY4'e neden olmaktadır [139].IPF-1 mutasyonlarının GDM'ye yol açtığı ve T2DM'ye yatkınlık yaptığını gösteren çalışmalar da mevcuttur[140].

## **MODY5**

Kromozom 17q'da yer alan HNF1 $\beta$  mutasyonları MODY5'e neden olmaktadır. HNF1 $\beta$  karaciğer, böbrek, mide, uterus ve pankreasta eksprese olan ve bu organların embriyolojik gelişiminde vazgeçilmez yeri olan bir proteindir [141]. Bu nedenle HNF1 $\beta$  mutasyonları hem endokrin hem de ekzokrin disfonksiyonun görüldüğü pankreatik yetmezlik, kistik renal hastalık (RCAD- Renal Kist ve Diyabet Sendromu), vajina ve müllerian yapıların anomalilerine neden olmaktadır. Bazı vakalarda erken başlangıçlı non-diyabetik böbrek yetmezliği görülmektedir [117, 142]. Renal problemler, diyabetin başlangıcından önce ortaya çıkabilir [92]. HNF1 $\beta$ 'nın DNA'ya bağlanmak için HNF1 $\alpha$  ile heterodimer oluşturması patofizyolojinin anlaşılması açısından önemlidir [143]. MODY5 nadir görülür, tüm MODY'lerin %1'inden azını oluşturur [144].

## **Diğer MODY alt tipleri**

MODY6, Neuro D1'in mutasyonlarının yol açtığı nadir görülen bir durumdur. Neuro D1 pankreas, beyin ve bağırsakta eksprese edilen ve esas olarak insülin gen transkripsiyonunu düzenleyen bir proteindir [90].

Kruppel-benzeri faktör 11, IPF-1'in transkripsiyonunu düzenleyen erken pankreatik gelişimde önemli rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür. Bu gendeki mutasyonların MODY7 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [145].

MODY9'a neden olduğu bulunan Pax4 ve Pax6 adacık hücre farklılaşmasında rol oynayan transkripsiyon faktörleridir [146].

Otoantikör negatif çocuklarda genetik altyapının araştırılması, insülin genindeki mutasyonların çok nadir olmakla birlikte MODY10'a yol açabildiğini göstermiştir [148]. Genel olarak insülin genindeki mutasyonlar yukarıda da bahsedildiği gibi KNDM'ye yol açmaktadır.

MODY11, BLK geninin mutasyonu sonucu oluşmaktadır. BLK, hücre proliferasyon ve farklılaşmasında rol oynayan bir tirozin kinaz ailesindedir. B hücre gelişimini ve fonksiyonlarını düzenleyici görevleri de vardır [148]. Son yapılan çalışmalarda KCNJ11 ve ABCC8 genlerinin sırasıyla MODY12 ve MODY13'ten sorumlu oldukları saptanmıştır.

### 2.2.3. Mitokondrial Diabetes mellitus (mtDM)

Mitokondrial diyabet çok nadir görülen ve maternal geçişi ve sağırlık eşlik etmesi ile diğler monogenik diyabet türlerinden ayırt edilen bir gruptur. Tüm diyabet vakalarının yaklaşık olarak %1.5'ini oluşturur. mtDM olgularının %60'ından fazlasında klinik tabloya sağırlık eşlik etmektedir. mtDM'nin en sık sebebi, tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>,yi kodlayan mitokondrial gendeki A3243G mutasyonudur. Diyabete neden olan bu gen defekti 3 farklı mekanizma ile ortaya çıkabilir:

1. Delesyon ve/ya duplikasyon mutasyonları
2. tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> genindeki biyojenik mutasyonlar
3. Henüz bilinmeyen genlerdeki missense mutasyonlar

Altta yatan patofizyolojik mekanizma ise mitokondrial DNA'daki hasara bağılı olarak bozulmuş ATP üretimi ve buna bağılı gecikmiş insülin salıverilmesidir [90, 149].

### 3. YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Nisan 2013-Temmuz 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği'nde tetkik ve tedavi edilen, 75 gr oral glukoz tolerans testi yapılarak 2011 ADA tanı kriterlerine göre Gestasyonel Diabetes Mellitus tanısı alan 93 vaka ve normal glukoz toleransı olan 90 gebe denekten oluşan kontrol grubu dahil edildi. Kontrol grubuna dahil edilecek sağlıklı gebe bulma problemi nedeniyle, 50 gram OGTT'si yüksek olan ancak takiben yapılan 75 gr OGTT'si normal olan gebeler çalışmaya dahil edildi. Organ yetmezliği, gebelik öncesi bilinen T1DM ya da T2DM olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm katılımcıların yaş, obstetrik öyküleri, önceki gebeliklerine ait GDM öyküleri, diyabet açısından detaylı aile öyküleri, boy, vücut ağırlığı, kan basıncı, 75 gr OGTT 0. dk, 60. dk ve 120. dk glukoz, düşük dansiteli lipoprotein (*LDL, Low Density Lipoprotein*), yüksek dansiteli lipoprotein (*HDL, High Density Lipoprotein*), trigliserid (TG) değerleri alındı. Bu değerler üzerinden vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bu hesaplama;

VKİ:  $\text{Kilo (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$  formülü ile yapıldı.

Tüm katılımcılardan IGF2BP2 (rs1470579),GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288), HNF4A (rs2144908)gen polimorfizmlerinin araştırılması için gerekli kanlar alındı.Tüm katılımcıların DNA izolasyonu yapılarak saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi birlikte çalışıldı. Kontrol grubunda 1 hastanın kan örneklerinden genetik sonuçlar elde edilemediği için çalışma dışı bırakıldı.

Belirlenen gen polimorfizmleri aşağıda belirtilen metotlar ile çalışıldı:

#### **DNA Eldesi ve PZR**

Genomik DNA, periferik kandan tuzla çöktürme yöntemiyle elde edildi. Tüm Polimeraz Zincir Reaksiyonları (PZR) GoTaq Flexi DNA Polimeraz (Promega) kullanılarak, primerlere en uygun bağlanma sıcaklıkları kullanılarak yapıldı.

## **Genotiplendirme**

### **1) IGF2BP2 (rs1470579)**

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-CAG GGG TAG ATG ATG TAA GTG GT-3' ve 5'-ACC TAA TTT GAT TTT GAG TTT CC-3' kullanılarak yapıldı. Elde edilen PZR ürünleri MseI DNA kesme enzimine tabi tutuldu. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirildi. Doğrulama işlemi 20 örnek için forward veya revers primer kullanılarak DNA dizi analizi yöntemi ile yapıldı.

### **2) GCK (rs1799884)**

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-ATC TGA ACA GGT GGC AAA GGC-3' ve 5'-CCA ACG AGT CGG CAA GCA T-3' kullanılarak yapıldı. Elde edilen PZR ürünleri Alw21I DNA kesme enzimine tabi tutuldu. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirildi. Doğrulama işlemi 20 örnek için forward veya revers primer kullanılarak DNA dizi analizi yöntemi ile yapıldı.

### **3) HNF1A (rs1169288)**

Genotiplendirme işlemi PZR + DNA Kesme Enzimi Uzunluk Çeşitliliği (RFLP) metodu kullanılarak, 5'-CTG AGG TTC TCC AGC TCT TTG A-3' ve 5'-GTT TCT AAA CTG AGC CAG CTG C-3' kullanılarak yapıldı. Elde edilen PZR ürünleri MboI DNA kesme enzimine tabi tutuldu. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirildi. Doğrulama işlemi 20 örnek için forward veya revers primer kullanılarak DNA dizi analizi yöntemi ile yapıldı.

### **4) HNF4A (rs2144908)**

Genotiplendirme işlemi allel spesifik PZR tekniği kullanılarak yapıldı. PZR'de kullanılacak primer dizileri G(Forward): 5'-TCA ATT GCT GAG GAC AGA GG-3', A(Forward): 5'-TCA ATT GCT GAG GAC AGA GA-3' ve R(Ortak revers): 5'-CTA ATC TCC CCG CTC TCT GG-3' şeklindedir. Örnekler agaroz jelde yürütülerek genotiplendirildi. Doğrulama işlemi 20 örnek için 5'-CAC GTG



CAT TGC AAA GAC AC-3' primeri kullanılarak DNA dizi analizi tekniği ile yapıldı.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Giriřimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (Etik kurul karar no: GO 13/193-18, Onay tarihi 18/04/2013).

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

### **3.2. İstatistiksel Yöntem**

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 sürümü ile bilgisayar ortamında analiz edildi. Bulgular ortalama değer ± standart sapma olarak verildi. Çalışmamızda sayısal verilerin karşılaştırılması için Bağımsız örneklem T testi, özgeçmiş, soygeçmiş hikayeleri ve gen polimorfizmlerinin GDM ilişkilerinin incelenmesinde Ki-kare testi ve Fisher's exact testi kullanıldı. Gebelik öyküsü ve mevcut genlerin aditif etkisinin incelenmesi için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 93 vaka, 89 kontrol grubu hastanın yaş, VKİ, gebelik haftası, HbA1c, LDL, TG ve HDL değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.1'de verilmiştir.

Vaka grubunun yaşlarının ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir (vaka:  $32.4 \pm 5.16$ , kontrol:  $29.1 \pm 4.75$ ). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

Vaka grubunun VKİ ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksektir (sırasıyla  $30.4 \pm 5.36$  ve  $27.1 \pm 4.08$ ). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ).

HbA1C düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur (sırasıyla  $5.28 \pm 0.54$  ve  $4.94 \pm 0.34$ ) ( $p < 0.001$ ).

LDL ortalamaları iki grup arasında benzerdir (vaka:  $141.0 \pm 40.8$  ve kontrol:  $149.5 \pm 66.7$ ) ( $p = 0.303$ ). HDL ortalamaları ise kontrol grubunda vakalara kıyasla daha yüksektir (sırasıyla  $71.4 \pm 16.7$  ve  $64.7 \pm 16.8$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.008$ ). TG düzeyleri ise vaka grubunda kontrol grubunda göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $208.3 \pm 63.4$  ve  $177.5 \pm 79.1$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.004$ ).

**Tablo 4.1.** Vaka ve kontrol gruplarının yaş, HbA1C, Vücut kitle indeksi, lipid profilleri yönünden dağılımları

Parametre	Kontrol Grubu (n=89) Ortalama ( $\pm$ ss)	Vaka Grubu (n=93) Ortalama ( $\pm$ ss)	P
Yaş <sup>1</sup>	$29.1 \pm 4.7$	$32.4 \pm 5.2$	<b>&lt;0.001</b>
Gebelik haftası <sup>1</sup>	$25.5 \pm 3.0$	$25.44 \pm 3.9$	0.952
VKİ <sup>1</sup>	$27.1 \pm 4.1$	$30.4 \pm 5.4$	<b>&lt;0.001</b>
HbA1C <sup>1</sup>	$4.9 \pm 0.3$	$5.3 \pm 0.5$	<b>&lt;0.001</b>
LDL <sup>1</sup>	$149.5 \pm 66.7$	$141.0 \pm 40.8$	0.303
HDL <sup>1</sup>	$71.4 \pm 16.7$	$64.7 \pm 16.8$	<b>0.008</b>
TG <sup>1</sup>	$177.5 \pm 79.1$	$208.3 \pm 63.4$	<b>0.004</b>

<sup>1</sup> Bağımsız örneklem T testi

**Tablo 4.2.** Vaka ve kontrol grubunun özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırılması

Parametre	Kontrol Grubu (n=89)	Vaka Grubu (n=93)	p
<b>Önceki gebelikte GDM öyküsün(%)*</b>	3 (% 3.4)	16 (%17.2)	<b>0.005</b>
<b>Önceki gebelikte HT öyküsü n(%)**</b>	3 (% 3.4)	6 (%6.5)	<b>0.498</b>
<b>Ailede GDM öyküsü n(%)*</b>	11 (% 12.5)	11 (%11.8)	<b>1.000</b>
<b>Ailede T2DM öyküsü n(%)*</b>	33 (% 37.1)	38 (%40.9)	<b>0.711</b>

\* Ki-kare testi kullanıldı

\*\* Fisher Exact test kullanıldı

Vaka ve kontrol gruplarının özgeçmiş ve soygeçmiş özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 4.2’de verilmiştir. Özgeçmişinde GDM öyküsü olanlar vaka grubunun %17.2’sini (n=16), kontrol grubunun %3.4’ünü (n=3) oluşturmaktadır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.005). Ailede T2DM öyküsü, vaka grubunda kontrol grubuna göre daha fazladır; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.711).

**Tablo 4.3.** Vaka ve kontrol gruplarının gebelik öykülerine göre karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=89)	Vaka Grubu (n=93)	p
	ortanca	ortanca	
Gravida	2.00	3.00	<b>&lt;0.001</b>
Parite	1.00	1.00	<b>0.001</b>
Yaşayan	0.50	1.00	<b>0.005</b>

\*Mann-Whitney U testi kullanılmıştır

Gebelik öykülerine göre vaka ve kontrol grupların karşılaştırılması Tablo 4.3’te belirtildiği gibidir. Vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla gravida, parite ve

yaşayan çocuk sayısı daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.005$ ).

**Tablo 4.4.** Gen polimorfizimleri ile GDM ilişkisi

Gen polimorfizmi	Kontrol Grubu (n=88)	Vaka Grubu (n=93)	p
<b>IGF2BP2</b>	aa	43 (% 48.9)	0.267
	ac	37 (% 42.0)	
	cc	8 (% 9.1)	
<b>GCK**</b>	gg	65 (% 73.9)	0.172
	ga	21 (% 23.9)	
	aa	2 (% 2.3)	
<b>HNF1A</b>	tt	32 (% 36.0)	0.790
	tg	37 (% 41.6)	
	gg	20 (% 22.5)	
<b>HNF4A</b>	gg	63 (% 70.8)	0.054
	ga	26 (% 29.2)	
	aa	0 (%0)	

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

\*\* Vaka grubu n=92

Vaka ve kontrol gruplarında IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmlerinin dağılımı Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Vaka grubunda IGF2BP2 (rs1470579) geninin cc polimorfizmi bulunanlar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.267$ ).

Vaka grubunda GCK (rs1799884) geninin aa polimorfizmi bulunanlar, kontrol grubuna kıyasla daha fazla olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0.172$ ).

HNF1A (rs1169288) geninin gg polimorfizmi vaka ve kontrol gruplarında benzer bir dağılıma sahiptir ( $p = 0.790$ ).

Vaka grubunda HNF4A (rs2144908) geninin aa polimorfizmi 1 hastada (%1.1) saptanmış olup, bu allel kontrol grubunda bulunmamaktadır (%0). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.054$ ).

**Tablo 4.5.** IGF2BP2 (rs1470579) geninde *c* allelinin bulunması (cc ve ac) ile GDM ilişkisi

	Kontrol Grubu (n=88)	Vaka Grubu (n=93)	p
IGF2BP2-cc ve ac	45 (%51.1)	53 (%57.0)	0.430
IGF2BP2-aa	43 (%48.9)	40 (%43.0)	

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

IGF2BP2 (rs1470579) geninde *c* allelinin bulunması (cc ve ac) ile GDM ilişkisi Tablo 4.5'te gösterilmiştir. IGF2BP2 (rs1470579) geninde *c* alleli bulunanların sayısı (homozigot ya da heterozigot) vaka grubunda 53 (%57.0), kontrol grubunda 45'tir (%51.1). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.430$ ).

**Tablo 4.6.** GCK (rs1799884) geninde *a* allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi

	Kontrol Grubu (n=88)	Vaka Grubu (n=92)	p
GCK-aa ve ga	23 (% 26.1)	33 (% 35.9)	0.212
GCK-gg	65 (% 73.9)	59 (% 64.1)	

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

GCK (rs1799884) geninde *a* allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi Tablo 4.6'da gösterilmiştir. GCK (rs1799884) geninde *a* alleli bulunanlar (homozigot ya da heterozigot) vaka grubunda kontrol grubunda göre daha fazladır (sırasıyla  $n=33$  (% 35.9),  $n=23$  (% 26.1)); ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.212$ ).

**Tablo 4.7.** HNF1A (rs1169288) geninde g allelinin bulunması (gg ve tg) ile GDM ilişkisi

	Kontrol Grubu (n=89)	Vaka Grubu (n=93)	p
HNF1A (rs1169288)- gg ve tg	55 (%61.8)	64 (%68.8)	0.320
HNF1A (rs1169288)- tt	34 (%38.2)	29(%31.2)	

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

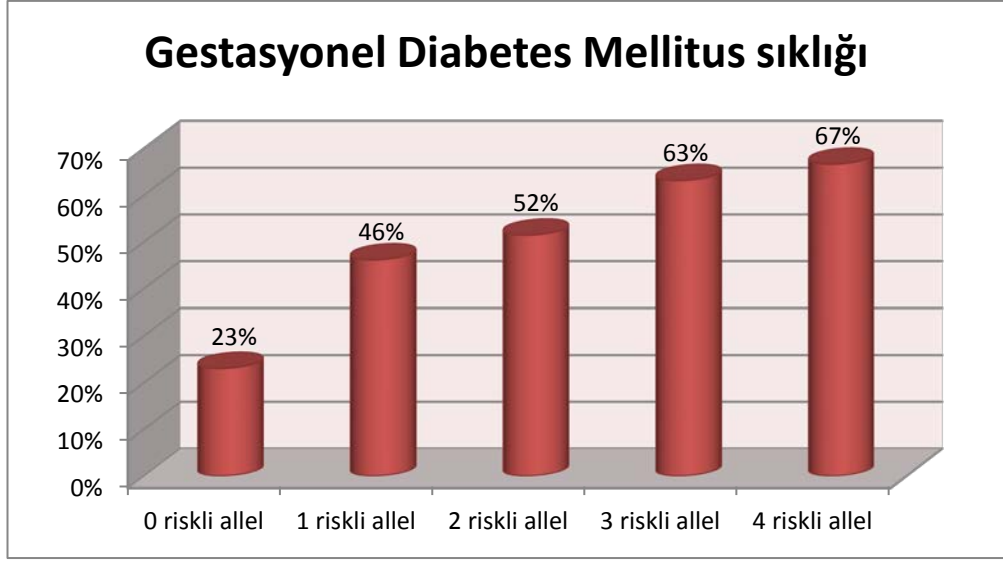
HNF1A (rs1169288) geninde g allelinin bulunması (gg ve tg) ile GDM ilişkisi Tablo 4.7’de gösterilmiştir. HNF1A (rs1169288) geninde g alleli bulunanların (homozigot ya da heterozigot) sayısı vaka grubunda (n=64, %68.8), kontrol grubuna (n=55, %61.8) göre daha fazla olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p=0.320).

**Tablo 4.8.** HNF4A (rs2144908)geninde a allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi

	Kontrol Grubu (n=89)	Vaka Grubu (n=93)	p
HNF4A (rs2144908)- aa ve ga	26 (%29.2)	41 (%44.1)	<b>0.038</b>
HNF4A (rs2144908)- gg	63 (%70.8)	52 (% 55.9)	

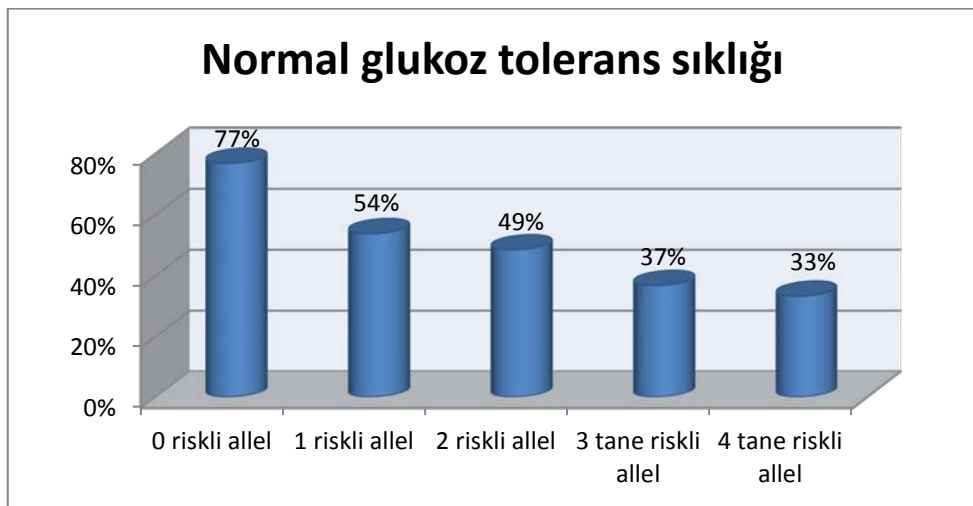
\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

HNF4A (rs2144908) geninde a allelinin bulunması (aa ve ga) ile GDM ilişkisi Tablo 4.8’de gösterilmiştir. HNF4A (rs2144908)geninde a alleli (homozigot ya da heterozigot)bulunanların sayısı vaka grubunda 41(% 44.1) olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazladır (n=26; % 29.2). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.038).



**Şekil 4.1.** GDM'ye yatkınlık yaratan farklı genlerin birlikte görülmesi ile GDM sıklığı arasındaki ilişki

GDM'ye yatkınlığa yol açtığı öne sürülen farklı gen polimorfizmlerinin bir arada görülmesi ile GDM sıklığında bir artış olduğu saptanmıştır. Bu ilişki Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Yatkınlığa neden olan alleli olmayan gebelerin %23.1'i GDM iken, GDM görülme sıklığı allel sayısı arttıkça yükselmektedir (sırasıyla 1 allel:%46.2, 2 allel: %51.5, 3 allel: %63.2, 4 allel: %66.7). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.012$ ).



**Şekil 4.2.** GDM'ye yatkınlık yaratan farklı genlerin birlikte görülmesi ile normal glukoz toleransı sıklığı arasındaki ilişki

GDM'ye yatkınlık yaratan farklı gen polimorfizmlerinin bir arada görüldüğü gebelerde birlikte görülen gen sayısı arttıkça normal glukoz toleransı olan gebelerin sayısı azalmaktadır. Bu ilişki Şekil4.2'te verilmiştir. Yatkınlık yapan allellerin hiçbirinin görülmediği gebelerin %76.9'unda normal glukoz toleransı saptanırken, allel sayısı arttıkça bu oran azalmaktadır (sırasıyla 1 allel: %53.8, 2 allel: %48.5, 3 allel: %36.8, 4 allel: %33.3) Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.012)

**Tablo 4.9.** GCK (rs1799884) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi

	GCK (rs1799884)- gg (n=124)	GCK (rs1799884)- aa ve ga (n=56)	P
OGTT 0.dk	90.06 ± 16.70	90.57 ± 13.50	0.842
OGTT 60.dk	164.92 ± 39.66	175.32 ± 37.12	0.098
OGTT 120.dk	122.71 ± 32.92	136.73 ± 34.09	<b>0.010</b>

\*Bağımsız örneklem T testi

GCK (rs1799884) geninde *a* allelini bulunduranların OGTT 0., 60. ve 120. dakika glukoz değerleri ortalamaları karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmektedir. GCK (rs1799884) geninde *a* alleli bulunan gebelerin 120. Dk OGTT sonucu ortalaması, GCK (rs1799884)- gg genotipindeki gebelere kıyasla daha yüksektir (sırasıyla 136.73 ± 34.09 ve 122.71 ± 32.92) (p=0.010).

**Tablo 4.10.** IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi

	IGF2BP2 (rs1470579)- aa (n=83)	IGF2BP2 (rs1470579)- cc ve ac (n=98)	P
OGTT 0.dk	90.63 ± 18.3	89.89 ± 13.18	0.753
OGTT 60.dk	170.41 ± 42.14	166.53 ± 36.30	0.507
OGTT 120.dk	128.47 ± 37.97	125.99 ± 29.84	0.624

\*Bağımsız örneklem T testi



**Tablo 4.11.** HNF1A (rs1169288) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi

	HNF1A (rs1169288)- tt (n=63)	HNF1A (rs1169288)- gg ve tg (n=119)	p
OGTT 0.dk	87.54 ± 11.81	91.44 ± 17.39	0.113
OGTT 60.dk	167.27 ± 36.59	168.59 ± 40.35	0.829
OGTT 120.dk	122.97 ± 35.52	129.26 ± 32.57	0.231

\*Bağımsız örneklem T testi

**Tablo 4.12.** HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmi ile OGTT sonuçlarının ilişkisi

	HNF4A (rs2144908)- gg (n=115)	HNF4A (rs2144908)- aa ve ga (n=67)	p
OGTT 0.dk	89.64 ± 16.62	90.85 ± 14.26	0.620
OGTT 60.dk	167.5 ± 39.45	169.13 ± 38.46	0.792
OGTT 120.dk	126.39 ± 31.35	128.27 ± 37.49	0.717

\*Bağımsız örneklem T testi

IGF2BP2 (rs1470579), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmleri ile OGTT sonuçları arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Diğer gen polimorfizmleri ile OGTT sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmamıştır.

**Tablo 4.13.** IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi

	IGF2BP2 (rs1470579)- aa (n=83)	IGF2BP2 (rs1470579)- cc ve ac (n=98)	p
GDM öyküsü	6 (% 7.2)	13 (% 13.3)	0.282
Ailede GDM öyküsü	10 (% 12.0)	11 (% 11.2)	1.000
Ailede T2DM öyküsü	35(% 42.2)	35(% 35.7)	0.462

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizmi ile özgeçmişte GDM varlığı ya da ailede GDM veya T2DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.282$ ,  $p=1.000$ ,  $p=0.462$ )

**Tablo 4.14.** GCK (rs1799884) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi

	GCK (rs1799884)- gg (n=124)	GCK (rs1799884)- aa ve ga (n=56)	p
GDM öyküsü	12 (%9.7)	7 (% 12.5)	0.568
Ailede GDM öyküsü	16 (% 14.5)	5 (% 6.5)	0.442
Ailede T2DM öyküsü	44 (%35.5)	26 (% 46.4)	0.219

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

GCK (rs1799884)gen polimorfizmi ile özgeçmişte GDM varlığı ya da ailede GDM veya T2DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0.568$ ,  $p=0.442$ ,  $p=0.219$ ).

**Tablo 4.15.** HNF1A (rs1169288) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi

	HNF1A (rs1169288)- tt (n=63)	HNF1A (rs1169288)- gg ve tg (n=119)	p
GDM öyküsü	3 (% 4.8)	16 (% 13.4)	0.117
Ailede GDM öyküsü	7 (% 11.1)	15 (% 12.6)	0.956
Ailede T2DM öyküsü	21 (% 34.4)	50 (% 41.3)	0.460

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

HNF1A (rs1169288)gen polimorfizmi ile özgeçmişte GDM varlığı ya da ailede GDM veya T2DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.117, p=0.956, p=0.460).

**Tablo 4.16.** HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmi ile özgeçmiş/soygeçmişte GDM/T2DM varlığının ilişkisi

	HNF4A (rs2144908)- gg (n=115)	HNF4A (rs2144908)- aa ve ga (n=67)	P
GDM öyküsü	11 (% 9.6)	8 (% 11.9)	0.799
Ailede GDM öyküsü	11 (% 9.6)	11 (% 16.4)	0.258
Ailede T2DM öyküsü	50 (% 43.5)	21 (% 31.3)	0.114

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

HNF4A (rs2144908)gen polimorfizmi ile özgeçmişte GDM varlığı ya da ailede GDM veya T2DM varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.799, p=0.258, p=0.114).

**Tablo 4.17.** Gen polimorfizmleri ile parite ilişkisi

Gen polimorfizmleri	PARİTE					p	
	0	1	2	3	4		
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)		
<b>IGFBP2</b> (rs1470579)	<b>aa</b> (n=83)	36 (43.7)	23 (27.7)	20 (24.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	0.337
	<b>ac ve cc</b> (n=97)	29 (29.9)	32 (33.0)	26 (26.8)	7 (7.2)	3 (3.1)	
<b>GCK</b> (rs1799884)	<b>gg</b> (n=123)	45 (36.6)	40 (32.5)	28 (22.8)	7 (5.7)	3 (2.4)	0.712
	<b>ga ve aa</b> (n=56)	20 (35.7)	14 (25)	18 (32.1)	3 (5.4)	1 (1.8)	
<b>HNF1A</b> (rs1169288)	<b>tt</b> (n=63)	28 (44.4)	14 (22.2)	17 (27.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	0.320
	<b>tg ve gg</b> (n=118)	37 (31.4)	42 (35.6)	29 (24.6)	7 (5.9)	3 (2.5)	
<b>HNF4A</b> (rs2144908)	<b>gg</b> (n=114)	42 (36.8)	31 (27.2)	30 (26.3)	7 (6.1)	4 (3.5)	0.388
	<b>ga ve aa</b> (n=67)	23 (34.3)	25 (37.3)	16 (23.9)	3 (4.5)	0 (0)	

\* Ki-kare testi kullanılmıştır.

IGFBP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) gen polimorfizmleri ile parite arasındaki ilişki Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Gen polimorfizmleri ile parite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla p=0.337, p=0.712, p=0.320, p=0.388).

**Tablo 4.18.** Gen polimorfizmleri ile VKİ arasındaki ilişki

Gen polimorfizmleri		VKİ (Ort ± ss)	P
IGF2BP2 (rs1470579)	aa	29.0 ± 5.0	0.644
	ac ve cc	28.7 ± 5.1	
GCK (rs1799884)	gg	28.7 ± 4.9	0.636
	ga ve aa	29.1 ± 5.4	
HNF1A (rs1169288)	Tt	28.0 ± 4.4	0.136
	tg ve gg	29.2 ± 5.3	
HNF4A (rs2144908)	gg	28.9 ± 4.9	0.677
	ga ve aa	28.6 ± 5.3	

\*Bağımsız örneklem T testi

Gen polimorfizmlerinin VKİ ile ilişkisi Tablo 4.18’te gösterilmiştir. Gen polimorfizmleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 4.19.** Gen polimorfizmleri ile HbA1c arasındaki ilişki

Gen polimorfizmleri		HbA1c (Ort ± ss)	p
IGF2BP2 (rs1470579)	aa	5.1 ± 0.5	0.849
	ac ve cc	5.1 ± 0.5	
	cc	5.2 ± 0.5	0.224
GCK (rs1799884)	gg	5.1 ± 0.5	0.304
	ga ve aa	5.2 ± 0.4	
HNF1A (rs1169288)	aa	5.5 ± 0.4	<b>0.028</b>
	tt	5.1 ± 0.5	0.478
	tg ve gg	5.1 ± 0.4	
HNF4A (rs2144908)	gg	5.1 ± 0.4	0.452
	gg	5.1 ± 0.5	0.386
	ga ve aa	5.2 ± 0.4	
	aa	5.2	0.862

\*Bağımsız örneklem T testi

Çalışmamızda bakılan gen polimorfizmlerinin HbA1c değerleri ile ilişkisi incelendiğinde GCK geninin aa genotipine sahip olan olgularda HbA1C değerleri diğer gruplara göre daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla %  $5.5 \pm 0.4$  ve  $5.1 \pm 0.5$ ) Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.028$ ).

**Tablo 4.20.** Gen polimorfizmleri ile lipid profili arasındaki ilişki

Gen polimorfizmleri		LDL (Ort $\pm$ SS)	P	TG	P	HDL	P
IGF2BP2 (rs1470579)	aa	135.8 $\pm$ 42.6	<b>0.034</b>	188.0 $\pm$ 60.3	0.331	66.0 $\pm$ 14.0	0.166
	ac ve	153.2 $\pm$ 63.0		198.5 $\pm$ 82.1		69.5 $\pm$ 19.3	
	cc						
GCK (rs1799884)	gg	144 $\pm$ 60.5	0.686	192.2 $\pm$ 74.4	0.831	68.5 $\pm$ 17.3	0.633
	ga ve	147.5 $\pm$ 41.8		194.7 $\pm$ 68.9		67.2 $\pm$ 16.5	
	aa						
HNF1A (rs1169288)	tt	144.5 $\pm$ 43.6	0.909	191.4 $\pm$ 70.9	0.803	66.7 $\pm$ 15.2	0.462
	tg ve	145.5 $\pm$ 60.3		194.2 $\pm$ 74.4		68.6 $\pm$ 18.0	
	gg						
HNF4A (rs2144908)	gg	142.3 $\pm$ 47.4	0.364	191.6 $\pm$ 74.9	0.695	69.7 $\pm$ 18.4	0.064
	ga ve	150.0 $\pm$ 66.1		196.0 $\pm$ 70.1		64.9 $\pm$ 14.2	
	aa						

\*Bağımsız örneklem T testi

Gen polimorfizmlerinin lipid profili üzerine etkisi incelendiğinde IGF2BP2 gen polimorfizmi olanlarda LDL düzeyi  $153.2 \pm 63.0$  mg/dl, diğer grupta  $135.8 \pm 42.6$  mg/dl idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.034$ ). HNF4A gen polimorfizmi olanlarda HDL değeri  $64.9 \pm 14.2$  mg/dl, diğer grupta ise  $69.7 \pm 18.4$  mg/dl olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.064$ ).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) genlerinin GDM ile ilişkisi araştırılmıştır. **Birbirinden bağımsız mekanizmalar üzerinden glukoz intoleransına yol açan bu dört genin riskli allellerinin birlikte bulunmasının additif etki ile GDM riskinde artışa yol açtığı literatürde ilk kez bu çalışma ile gösterilmiştir.**

Aynı genlerin çalışıldığı ve additif etkinin gösterildiği bir çalışma literatürde olmamakla birlikte, benzer bulgulara sahip çalışmalar mevcuttur. Farklı risk allellerinin HNF1A ile birlikte bulunmasının sonucunda her bir risk alleli için MODY3 olguları 0.35 yıl daha erken tanı almaktadır [150]. Çalışmamızdaki genlerden biri olan IGF2BP2'nin de içinde yer aldığı 11 yatkınlık geninin T2DM riski açısından incelendiği Lauenborg ve arkadaşlarının çalışmasında ise riskli allel sayısı arttıkça T2DM ortaya çıkmasında belirgin artış olduğu gösterilmiştir [64]. Benzer şekilde DESIR (*Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome*) çalışma grubu GCK, IL6 ve TCF7L2 gen polimorfizmlerinin T2DM üzerine etkisini incelemiş ve en az dört risk alleli bulunması durumunda en fazla bir risk alleli bulunanlara kıyasla 1.34 kat risk artışı olduğunu saptamışlardır [151]. GCK ve Glukoz-6-fosfat katalitik alt birim-2 (G6PC2; *glucose-6-phosphate catalytic subunit-2*) gen polimorfizmlerinin birlikte görülmesinin insülin salıverilmesi ve APG üzerine additif etkisinin olduğu gösterilmiştir [152]. Son olarak Wang ve arkadaşlarının Çin'de GDM ile gen polimorfizmlerinin ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında da artan risk alleli sayısının T2DM riskinde, APG ve Homeostatik Model Değerlendirme (HOMA, *The Homeostasis Model Assessment*) değerleri üzerinde additif etkisinin olduğu bulunmuştur [2].

Çalışmamızda bakılan ve MODY1'e neden olan HNF4A geninin rs2144908 varyantının *a* allelini içermesinin GDM ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık. Bu bulgu T2DM'ye yatkınlık yaratan genlerin araştırıldığı birkaç çalışmayla benzerdir [153-155]. Çalışmamızda bakılan varyantın dışındaki HNF4A gen polimorfizmleri ile ilgili Danimarka'da yapılan bir çalışmada da aynı genin farklı polimorfizmlerinin de benzer mekanizma ile T2DM riskini arttırdığı gösterilmiştir [156]. Bu çalışmalarda GDM ile ilişki araştırılmamış olup çalışmalar planlanırken MODY olgularının çalışmadan dışlanması için 35 yaş üstü olgular çalışmaya dahil

edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda hipotezimiz gereği GDM'nin MODY'nin bir klinik prezentasyonu olabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır. Çalışmamızla benzer şekilde yola çıkan Shaat ve arkadaşları GDM ile HNF4A gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptamamışlardır [8].

IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) genlerinin riskli allelleri, additif etkiyle VKİ'den bağımsız biçimde GDM riskini arttırmaktadır. Ayrıca HNF4A tek başına, GDM ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda gen polimorfizmleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu da gen polimorfizmleri ile GDM arasındaki ilişkinin VKİ'den bağımsız doğrudan bir etki olabileceğini düşündürmektedir.

Farklı toplumlarda en sık görülen tip olan MODY2'nin ve Türkiye'de en sık karşılaştığımız MODY 3'ün GDM ile ilişkisi toplumumuz için de oldukça önemli bir konudur. Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada, MODY3 kliniğine neden olan HNF1A geninin rs1169288 varyantının GDM ile ilişkisinin olmadığını saptadık. Bu bulgu T2DM ile HNF1A ilişkisinin araştırıldığı Weedon ve arkadaşlarının İngiltere'de yaptığı geniş ölçekli bir çalışmanın sonuçları ile benzerdir [157]. Ancak Shaat ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada HNF1A (rs1169288) gen polimorfizminin GDM'ye yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir [8]. Bu çalışmada aynı zamanda GCK gen polimorfizmi olan olgularda HNF1A polimorfizminin eklenmesinin GDM riskinde artışa yol açabileceği öne sürülmüştür. Holmkvist ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da HNF1A geninin rs1169288 varyantının gelecekte T2DM gelişimi riskini arttırdığı saptanmıştır [158].

HNF1A gen polimorfizmi olan MODY3 olgularında diyabetin seyrinde geç diyabetik komplikasyonların sıklıkla görülmesi nedeniyle erken tanı konması oldukça önemlidir. Genetik çalışmalar, özellikle aile öyküsü olan olgularda önem kazanmaktadır; çünkü ailede MODY3 olması durumunda takip eden her nesilde diyabet gelişimi daha erken yaşta olacaktır. Bu durum gebeliği sırasında diyabetik olan olgularda özellikle belirginleşmektedir. Diyabetik anne çocuklarında HNF1A gen polimorfizmi olması durumunda diyabet tanısı, aile öyküsü olmayanlardan 5-10 yıl önce ortaya çıkacaktır [159]. Çalışmamızda anlamlı ilişki bulunmamış olmasına karşın MODY3'ün ciddi hiperglisemiye yol açabilmesi nedeniyle ilişkiyi gösterecek daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyacı vardır.



Çalışmamızda IGF2BP2 geninin rs1470579 varyantının GDM ile ilişkisi gösterilememiştir. Çalışmamızla benzer şekilde GDM tanısı olan olgularda postpartum diyabet gelişimine yol açan genetik temelin incelendiği Ekelund ve arkadaşlarının çalışmasında da IGF2BP2 gen polimorfizmi ile ilişki saptanmamıştır [5]. Fakat GDM ile IGF2BP2 ilişkisi rs4402960 varyantının değerlendirildiği bir meta-analizde gösterilmiştir [1]. T2DM patogenezinde de benzer şekilde IGF2BP2'nin rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [160, 161].

GCK gen polimorfizminin hiperglisemi ile ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. GCK gen polimorfizmi ile GDM ilişkisi ise son yıllarda yeni çalışmaların odak noktası olmuştur. MODY2'ye neden olan GCK'nin rs1799884 varyantı ile GDM ilişkisi Shaat ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [8]. Bizim çalışmamızda da sayısal olarak incelendiğinde GDM vaka grubunda GCK gen polimorfizmi (aa) görülme sıklığı, kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak fazladır. Ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. Bu durum çalışmamızın Shaat ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha küçük ölçekli olmasına bağlanabilir. GCK gen polimorfizminin GDM risk artışına neden olmadığı ise 2 küçük çalışmada gösterilmiştir [162, 163]. Çin'de yapılan GDM'nin genetik temelini incelediği büyük bir çalışmada da birçok gen polimorfizmi ile GDM ilişkisi ortaya konmuş; ancak GCK geni ile GDM ilişkisi gösterilememiştir [2]. Ellard ve ark. ile Stoffel ve ark. yaptığı iki farklı çalışmada GDM olgularında GCK gen mutasyonlarını incelemiş ve sıklığının normal popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir [127, 164]. Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada ise GDM olgularında saptanan GCK mutasyonlarının sık olmadığı ve glisemik seyirle ilişkisinin olmadığı bulunmuştur [165].

GCK geninin *aa* genotipine sahip olgularda erken faz insülin sekresyonunun azaldığı, mekanizmanın gebelikte görülen insülin direncinden farklı olduğu bilinmektedir [166]. Çalışmamızda da “*a*”alleleline sahip olguların OGTT sonrası 2. saat plazma glukoz düzeylerinin *gg* genotipindekilere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer sonuçlar, Rose ve arkadaşları tarafından da elde edilmiştir [4, 167]. GCK polimorfizmi olan olguların APG ve OGTT sonrası plazma glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Weedon ve arkadaşları ise “*a*”alleleline sahip gebelerin *gg* genotipindekilere kıyasla açlık plazma glukoz

düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [168]. Çalışmamızda APG düzeylerinde iki grup arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda GCK geninin rs1799884 varyantının *aa* genotipine sahip olguların HbA1C düzeyleri *ga* ve *gg* genotipine sahip olgulara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. **GCK gen polimorfizmi ile HbA1C ilişkisi, literatürde ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.** Bu durum GCK gen polimorfizminin postprandiyal hiperglisemiye yol açması ile ilişkilidir.

IGF2BP2 (rs1470579) geninin "*c*" alleleline sahip olgularda LDL düzeyleri *aa* genotipindekilere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Benzer sonuçlar, Huang ve arkadaşlarının Çin'de yapılan çalışmasında da gösterilmiştir [169]. Bu çalışmaya göre IGF2BP2 (rs1470579) gen polimorfizminin "*c*" allelinin bulunmasının T2DM seyriinde total kolesterol ve LDL düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; örneklem küçüklüğü ve kontrol grubuna dahil edilecek sağlıklı gebe bulma problemi nedeniyle kontrol grubunun 50gr glukoz yüklemesi yüksek, 75gr OGTT'si normal bulunan gebelerden oluşmasıdır. Bu durum, her ne kadar GDM tanısı olmasa da, altta yatan beta hücre disfonksiyonunun göstergesi olabilir. Kontrol grubumuzun ailede T2DM öyküsünün fazla olması bu tabloya bağlanabilir.

Türkiye'de yapılan prevalans çalışmalarına göre T2DM'nin prevalansı %14'tür [170]. Çalışmamızda vaka grubunda, ailede T2DM öyküsü % 40.9 ile Türkiye ortalamasına göre oldukça yüksektir. Ancak kontrol grubunda da ailede T2DM öyküsü % 37.1 olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

IGF2BP2 (rs1470579), GCK (rs1799884), HNF1A (rs1169288) ve HNF4A (rs2144908) genlerinin riskli allelleri, additif etkiyle VKİ'den bağımsız biçimde GDM riskini arttırmaktadır. Ayrıca HNF4A tek başına, GDM ile ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda gen polimorfizmleri ile VKİ arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu da gen polimorfizmleri ile GDM arasındaki ilişkinin VKİ'den bağımsız olduğunu göstermektedir.

Araştırdığımız gen polimorfizmlerinin GDM klinik seyrine etkisi açısından bakıldığında IGF2BP2 geninin riskli allellerinin bulunması ile LDL düzeyleri, GCK geninin riskli allelinin bulunması ile HbA1C değerleri yükselmektedir.

GDM ile gen polimorfizmlerinin ilişkisi farklı etnik gruplarda farklı olmakla birlikte, GDM'nin, T2DM ile benzer şekilde genetik yatkınlığı olduğu ve poligenik bir zeminde additif etki ile görülme riskinin arttığı açıktır.

GDM, monogenik bir hastalık olmadığı halde; monogenik diyabete yol açtığı bilinen genlerin riskli allelleri biraraya geldiğinde ortaya çıkma ihtimali artan bir hastalıktır. Bu tezde ortaya konan veriler ışığında gelecek araştırmalara hipotez oluşturabilecek şöyle bir çıkarım yapılabilir: monogenik diyabet ile (gestasyonel) diyabete poligenik yatkınlık, yerleşik paradigmanın aksine, birbirlerinden tamamen ayrı klinik antitieler olmayıp, birbiriyle devamlılık arz eden aynı klinik spektrumun parçasıdır.

## REFERANSLAR

- 1) Mao, Hongyan, Qin Li, and Shujun Gao. "Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus." *PLoS One* 7, no. 9 (2012): e45882.
- 2) Wang, Ying, Min Nie, Wei Li, Fan Ping, Yingying Hu, Liangkun Ma, Jinsong Gao, and Juntao Liu. "Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population." *PloS one* 6, no. 11 (2011): e26953.
- 3) Buchanan, Thomas A., and Anny H. Xiang. "Gestational diabetes mellitus." *J. Clin. Invest.* 2005; 115(3): 485-491.
- 4) Freathy Rachel M, Hayes M. Geoffrey, Urbanek M, Lowe L.P, Lee H, Ackerman C et al. for the HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Common Genetic Variants in *GCK* and *TCF7L2* Are Associated With Fasting and Postchallenge Glucose Levels in Pregnancy and With the New Consensus Definition of Gestational Diabetes Mellitus From the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes* 2010; 59: 2682-2689
- 5) Ekelund, M., N. Shaat, P. Almgren, E. Anderberg, M. Landin-Olsson, V. Lyssenko, L. Groop, and K. Berntorp. "Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus." *Diab. Res. Clin. Pract.* 97, no. 3 2012: 394-398.
- 6) Fallucca F, Grazia Dalfrà M, Sciullo E, Masin M, Buongiorno A.M, Napoli A, Fedele D, Lapolla A. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and b3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy. *Metabolism.* 2006; 55: 1451– 1456
- 7) American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-9. DOI: 10.2337/dc11-S062
- 8) Shaat N, Karlsson E, Lernmark Å, Ivarsson S, Lynch K, Parikh H, Almgren P, Berntorp K, Groop L. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 1545–1551

- 9) Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345:971–980
- 10) Weng J, Ekelund M, Lehto M, LI H, Ekberg G, Frid A, Åberg A, Groop L. C, Berntorp K. Screening for MODY Mutations, GAD Antibodies, and Type 1 Diabetes–Associated HLA Genotypes in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:68–71
- 11) Hyer SL, Shehata HA. "Gestational diabetes mellitus." *Curr Obstet Gynecol* 2005; 15(6): 368-374.
- 12) Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J. Pediatr.* 1946;26:455–461.
- 13) O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* (1964) 13:278–285.
- 14) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- 15) HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes* 2009;58: 453–459
- 16) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
- 17) Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry C, Riley C, Hedderson MM: An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991–2000. *Obstet Gynecol* 2004; 103:526–533
- 18) Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28:579 –584
- 19) Montana Department of Public Health and Human Services Chronic Disease Prevention and Health Promotion Program: *Trends in Pregnancy Among*

- American Indian and White Mothers in Montana 1989– 2003*. April to June 2005, 1–8, 2005
- 20) Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, Bassett M, Frieden TR: Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990–2001. *Am J Public Health* 2005; 95:1536–1539
  - 21) Gürel C, Özgün M.T, Batukan C, Başbuğ M. Prevalence of gestational diabetes among pregnant women attending Erciyes University Medical Faculty. *Erciyes Med Journ*, 2009; 31(4), 323-330.
  - 22) Akbay E, Torun S.İ, Yalcinkaya H, Uzuncakmak C, Toklucu G. Prevalence of gestational diabetes among pregnant women attending in MD Sadi Konuk Training and Research Hospital. *Turk Clin J Gynecol Obstet*, 2010; 20(3), 170.
  - 23) Seshiah V, Balaji V, Balaji M. S, Paneerselvam A, Arthi T, Thamizharasi M, Datta M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in South India (Tamil Nadu)–A community based study. *JAPI*(2008;56: 329-333.
  - 24) Divakar H, Manyonda I. "Battling with Rising Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis." *Int J Infert Fet Med* 2011; 2(3)
  - 25) Schmidt, Maria I., Bruce B. Duncan, and Angella J. Reichelt. "Response to Dashora et al." *Diabetes Care* 2002; 25(4) 804-804.
  - 26) Ishak M, Petocz P: Gestational diabetes among Aboriginal Australians: prevalence, time trend, and comparisons with non-Aboriginal Australians. *Ethn Dis* 2003; 13: 55–60,
  - 27) Hirst JE, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. "A systematic review of trends of gestational diabetes mellitus in Asia." *J Diabet* 2012; 3(4).
  - 28) Janghorbani M, Stenhouse E, Jones R. B, Millward A. "Gestational diabetes mellitus in Plymouth, UK: prevalence, seasonal variation and associated factors." *J Reproduc Med*. 2006; 51(2) 128-134.
  - 29) Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, Birkeland KI. "Gestational diabetes with the WHO and modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: Impact of ethnicity. A population-based cohort study." *European Journal of Endocrinology* (2011). doi:10.1530/EJE-11-0866

- 30) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins–Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525–538
- 31) Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Trimble ER. Frequency of Gestational Diabetes Mellitus at Collaborating Centers Based on IADPSG Consensus Panel–Recommended Criteria The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care* 2012; 35(3): 526-528.
- 32) Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, Tita AT. “NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus.” *NIH Consens State Sci Statements*. 2013; 29(1):1-31.
- 33) American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406-416.
- 34) Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:1674-1683.
- 35) Gottlieb AG, Galan HL. Shoulder dystocia: an update. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:501-31.
- 36) Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, ... & Anderson GD. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:218.
- 37) Jones CW. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Netw* 2001;20: 17-23.
- 38) Benhalima, Katrien, et al. "Analysis of pregnancy outcomes using the new IADPSG recommendation compared with the carpenter and coustan criteria in an area with a low prevalence of gestational diabetes." *IntJ Endocrinol* 2013
- 39) Reece EA, Moore T. "The diagnostic criteria for gestational diabetes: to change or not to change?." *AJOG* 2012, 255-259.
- 40) Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, & Thung SF. "Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed

by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective?." *Diabetes care* (2012): 35(3):529-535.

- 41) Sibai BM, Ross MG. Hypertension in gestational diabetes mellitus: pathophysiology and long-term consequences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:229-33.
- 42) Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Réjou MC, Biauxque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med* 2008;25:58-64.
- 43) O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*, Sutherland, HPWP, Stowers, JM (Eds), Churchill Livingstone, New York 1984; 174-180.
- 44) Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997; 278:1078-1083.
- 45) Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Anderson GB. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
- 46) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
- 47) Goldberg RJ, Ye C, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. "Circadian Variation in the Response to the Glucose Challenge Test in Pregnancy Implications for screening for gestational diabetes mellitus." *Diabetes care* 2012: 35(7), 1578-1584.
- 48) Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, & Roglic G. "Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: A simulation study." *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 358-365.
- 49) Visser GH, de Valk HW. "Is the evidence strong enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now?." *ACOG* 2012; 260-264.



- 50) Nankervis A, McIntyre D, Moses R, Ross GP, Callaway L, Porter C, Jeffries W."ADIPS consensus guidelines for the testing and diagnosis of gestational diabetes mellitus in Australia." 2013.
- 51) Posner NA, Silverstone FA, Breuer J, Heller M. Simplifying the intravenous glucose tolerance test. *J Reprod Med* 1982; 27:633-638.
- 52) Silverstone FA, Posner NA, Pomerance W, Cramer M, Breuer J. Application of the intravenous and oral glucose tolerance tests in pregnancy. *Diabetes* 1971; 20:476-484.
- 53) Lewis SB, Wallin JD, Kuzuya H, Murray WK, Coustan DR, Daane TA, Rubenstein AH. Circadian variation of serum glucose, C-peptide immunoreactivity and free insulin normal and insulin-treated diabetic pregnant subjects. *Diabetologia* 1976; 12:343-350.
- 54) Anderson V, Ye C, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R."Fasting capillary glucose as a screening test for ruling out gestational diabetes mellitus." *J Obstet Gynaecol Can* 35.6 (2013): 515-522.
- 55) Guelinckx I, Devlieger R, Vansant G. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Hum Reprod Update* 2009; 15:189-201.
- 56) Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34:1660-1668.
- 57) Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:646-653.
- 58) Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J. L, Garg A, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S51-61.
- 59) Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2008; 112:1015-1022.

- 60) Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM."Response to comment on: Black MH et al. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* 2013;36:56-62" *Diabetes Care* 2013;36:128
- 61) Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X."Pre-Pregnancy Body Mass Index in Relation to Infant Birth Weight and Offspring Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PloS one*8.4 (2013): e61627.
- 62) Waters TP, Huston-Presley L, Catalano PM. Neonatal body composition according to the revised institute of medicine recommendations for maternal weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 3648-3654
- 63) Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94.
- 64) Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Pedersen O, Hansen T."Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes." *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1): 145-150.
- 65) American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes-2013" *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
- 66) Tempe A, Mayanglambam RD. "Glyburide as treatment option for gestational diabetes mellitus" *J Obstet Gynaecol Res*2013; 1147-1152.
- 67) Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O.A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 343:1134-1138.
- 68) Elliott BD, Schenker S, Langer O, et al. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:653.
- 69) Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:607.
- 70) Cheng YW, Chung JH, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Caughey AB. Treatment of gestational diabetes mellitus: Glyburide compared to subcutaneous insulin

therapy and associated perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:379-353

- 71) Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279.
- 72) Silverman BL, Rizzo T, Green OC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:121.
- 73) Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2003-2015.
- 74) Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 115:55-59.
- 75) Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004;21(8):829–36.
- 76) Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2:S251.
- 77) Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett W.L, Bolen S, Bass EB. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008.
- 78) Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Garcia SD, Brøndsted L, Jovanović L, McCance D. RMaternal efficacy and safety outcomes in a randomized controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; :in press.
- 79) Hod M, McCance DR, Ivanisevic M. Perinatal Outcomes in a Randomized Trial Comparing Insulin Detemir with NPH Insulin in 310 Pregnant Women with Type 1 Diabetes. Abstract 62-LB. American Diabetes Association. 71st Scientific Sessions. June 24 - 28, 2011 San Diego Convention Center - San Diego, California

- 80) Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010; 33(1):29-33.
- 81) Horton ES. Exercise in the treatment of NIDDM. Applications for GDM? *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2:175-178.
- 82) Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR."Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial." *Br J Sports Med*2013; 47(10): 630-636.
- 83) American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1:S88-90.
- 84) Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996; 19:1348-1350.
- 85) O'Sullivan JB. Subsequent morbidity among gestational diabetic women. In: *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*, Sutherland, HPWP, Stowers, JM (Eds), Churchill Livingstone, New York 1984. p.174-180.
- 86) Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:914-919.
- 87) Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:93-98.
- 88) Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, et al. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990; 77:1219-1228.
- 89) Azen SP, Peters RK, Berkowitz K, Kjos S, Xiang A, Buchanan TA. TRIPOD (Troglitazone in the prevention of diabetes): a randomized, placebo-controlled trial of troglitazone in women with prior gestational diabetes mellitus. *Control Clin Trials* 1998;19(2):217–31.
- 90) Sujjitjoo J, Jungtrakoon P, Boonyasrisawat W, Chongjaroen N, Chukijrungrat T, Kooptiwut S, ..& Yenchitsomanus PT."Molecular genetics of monogenetic beta-cell diabetes." *Thai J Genet*2012; 1(2): 93-108.
- 91) Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, Bruining GJ, Noordam K, Gach A, *et al.* Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent

neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009;52:1683-5.

- 92) Nair VV, Chapla A, Arulappan N, Thomas N. "Molecular diagnosis of maturity onset diabetes of the young in India." *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(3): 430.
- 93) Yorifuji T, Kurokawa K, Mamada M, Imai T, Kawai M, Nishi Y, *et al.* Neonatal diabetes mellitus and neonatal polycystic, dysplastic kidneys: Phenotypically discordant recurrence of a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  gene due to germline mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2905-8.
- 94) Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, *et al.* Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: Patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004;53:2713-8.
- 95) Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, *et al.* Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006;355:456-66.
- 96) Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Undlien DE, *et al.* Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588-92.
- 97) Fajans SS, Floyd JC Jr, Tattersall RB, Williamson JR, Pek S, Taylor CI: The various faces of diabetes in the young: changing concepts. *Arch Intern Med* 1976; 136:194-202.
- 98) Fajans SS, Conn JW. Tolbutamide-induced improvement in carbohydrate tolerance of young people with mild diabetes mellitus. *Diabetes* 1960; 9:83-88.
- 99) Fajans SS, Conn JW. The use of tolbutamide in the treatment of young people with mild diabetes mellitus: a progress report. *Diabetes* 1962; 11:123-26.
- 100) Fajans SS. Heterogeneity within type II and MODY diabetes. In *Comparison of Type I and Type II Diabetes*. VranicM, Ed. New York, Plenum 1985; p. 65-87
- 101) Fajans SS, Conn JW. Prediabetes, subclinical diabetes, and latent clinical diabetes: interpretation, diagnosis and treatment. In *On the Nature and*

- Treatment of Diabetes. Leibel DS, Wrenshall GS, Ed. Amsterdam, Excerpta Med., 1965, p. 641-56 (Int. Congr. Ser., no. 84)
- 102) Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-57.
  - 103) Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44-53.
  - 104) Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet* 1995;345:648
  - 105) Panzram G, Adolph W. Heterogeneity of maturity onset diabetes at young age (MODY). *Lancet* 1981; 2:986
  - 106) Ledermann HM. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) at least ten times more common in Europe than previously assumed? *Diabetologia* 1995; 38:1482.
  - 107) Eide SÅ, Raeder H, Johansson S, Midthjell K, Søvik O, Njølstad PR, Molven A. Prevalence of HNF1A (MODY3) mutations in a Norwegian population (the HUNT2 Study). *Diabet Med* 2008; 25:775–781.
  - 108) Schober E, Rami B, Grabert M, Thon A, Kapellen T, Reinehr T, Holl RW. "Phenotypical aspects of maturity-onset diabetes of the young (MODY diabetes) in comparison with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents: experience from a large multicentre database." *Diabet Med* 2009;26(5): 466-473.
  - 109) Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. "Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing?." *Diabetologia* 2010; 53(12): 2504-2508.
  - 110) Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young(MODY1). *Nature* 1996; 384: 458–460
  - 111) Froguel PH, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, Cohen D. The glucokinase locus on chromosome 7p is closely linked to early onset non insulin dependent diabetes mellitus. *Nature* 1992; 356: 162–164

- 112) Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, Cohen D. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase: definition of a subtype of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1993;328: 697–702
- 113) Velho G, Blanche H, Vaxillaire M, Bellanne-Chantelot C, Pardini VC, Timsit J, Froguel PH. "Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families." *Diabetologia* 1997;40(2): 217-224.
- 114) VaxiHaire M, Valérie Boccio AP, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa P, Beckmann JS, Velho G. "A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q." *Nature Genet* 9 (1995): 418-423.
- 115) Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–458
- 116) Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener, JF. Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat. Genet.* 1997; 17: 138–139
- 117) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1b gene (TCF2) associated with MODY. *Nat. Genet.* 1997; 17: 384–385
- 118) Velho G, Robert JJ. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): genetic and clinical characteristics. *Horm Res* 2002; 57: 29-33.
- 119) Stoffel M, Duncan SA. The maturity-onset diabetes of the young (MODY1) transcription factor HNF4a regulates expression of genes required for glucose transport and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13209-14.
- 120) Wang H, Maechler P, Antinozzi PA, Hagenfeldt KA, Wollheim CB. Hepatocyte nuclear factor 4a regulates the expression of pancreatic b-cell genes implicated in glucose metabolism and nutrient-induced insulin secretion. *J Biol Chem* 2000;275:35953-9.
- 121) Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/ MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes* 2000; 49: 832-837.

- 122) Pingul MM, Hughes N, Wu A, Stanley CA, Gruppuso PA. Hepatocyte nuclear factor- 4 $\alpha$  gene mutation associated with familial neonatal hyperinsulinism and maturity-onset diabetes of the young. *J Pediatr* 2011;158:852-4.
- 123) Ellard S, Colclough K. Mutations in the genes encoding the transcription factors hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  (HNF1A) and 4 $\alpha$  (HNF4A) in maturity-onset diabetes of the young. *Hum Mutat* 2006;27:854-69.
- 124) Søvika O, Irgens HU, Molnes J, Sagena JV, Bjørkhaug L, Ræder H, Njølstad PR "Monogenic diabetes mellitus in Norway." *Norsk epidemiologi* 2013; 23(1): 55-60.
- 125) Froguel P, Velho G. "Molecular genetics of maturity-onset diabetes of the young." *Trends in Endocrinology & Metabolism* (1999); 10(4): 142-146.
- 126) Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, Stanley CA, Thornton PS, Permutt MA, Matschinsky FM, Herold KC. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998, 338: 226-230.
- 127) Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, *et al.* A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000;43:250-3.
- 128) Pontoglio M, Prie D, Cheret C, Doyen A, Leroy C, Froguel P *et al.* HNF-1 $\alpha$  controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;1:359-65.
- 129) Bacon S, Kyithar MP, Schmid J, Rizvi SR, Bonner C, Graf R, *et al.* Serum levels of pancreatic stone protein (PSP)/reg1A as an indicator of beta cell apoptosis suggest an increased apoptosis rate in hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  (HNF1A-MODY) carriers from the third decade of life onward. *BMC Endocr Disord* 2012;12:13.
- 130) Sagen JV, Njølstad PR, Søvik O. Reduced prevalence of late-diabetic complications in MODY3 with early diagnosis. *Diabet Med* 2002; **19**: 697-8.
- 131) Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY-3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996; 19: 915-919



- 132) Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L, Groop L. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–473
- 133) Frayling TM, Bulamn MP, Ellard S, Appleton M, Dronsfield MJ, Mackie AD, *et al.* Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene are a common cause of maturity-onset diabetes of the young in the U.K. *Diabetes* 1997;46:720-5.
- 134) Kaisaki PJ, Menzel S, Lindner T, Oda N, Rjasanowski I, Sahm J, *et al.* Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in MODY and early-onset NIDDM: Evidence for a mutational hotspot in exon 4. *Diabetes* 1997;46:528-35.
- 135) Gragnoli C, Cockburn BN, Chiamonte F, Gorini A, Marietti G, Marozzi G, *et al.* Early-onset type II diabetes mellitus in Italian families due to mutations in the genes encoding hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase. *Diabetologia* 2001;44:1326-9.
- 136) Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline JP, Larger E, *et al.* Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1346-51.
- 137) Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, Bellanne-Chantelot C. "Hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY) 3 families." *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1476-1480.
- 138) Flodby P, Liao DZ, Blanck A, Xanthopoulos K, Hallström IP. Expression of the liver-enriched transcription factors C/EBP, HNF-1 and HNF-4 in preneoplastic nodules and hepatocellular carcinoma in rat liver. *Mol Carcinog* 1995; 12 :103–109
- 139) Ahlgren U, Jonsson J, Jonsson L, Simu K, Edlund H. beta-Cell- specific inactivation of the mouse *Ipf1/Pdx1* gene results in loss of the beta-cell phenotype and maturity onset diabetes. *Genes Dev* 1998;12:1763-8.

- 140) Gragnoli C, Stanojevic V, Gorini A, Von Preussenthal GM, Thomas MK, Habener JF. IPF-1/MODY4 gene missense mutation in an Italian family with type 2 and gestational diabetes. *Metabolism* 2005; 54: 983- 988.
- 141) Rey-Campos J, Chouard T, Yaniv M, Cereghini S. vHNF1 is a homeoprotein that activates transcription and forms heterodimers with HNF1. *Embo J* 1991; 10: 1445-1457.
- 142) Lindner TH, Njolstad PR, Horikawa Y, Bostad L, Bell GI, Sovik O. A novel syndrome of diabetes mellitus, renal dysfunction and genital malformation associated with a partial deletion of the pseudo-POU domain of hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999;8:2001-8.
- 143) Tronche F, Yaniv M. HNF1, a homeoprotein member of the hepatic transcription regulatory network. *BioEssays* 1992; 14: 579–587
- 144) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384-385.
- 145) Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutierrez-Aguilar R, Neve B, Froguel P, Urrutia R, *et al.* MODY7 gene, KLF-11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx1 (MODY4) transcription in pancreatic islet  $\beta$ -cells. *J Biol Chem* 2009;284:36482-90.
- 146) Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtawee N, Doi A, Furuta H, Nishi M, *et al.* PAX4 mutations in Thais with maturity onset diabetes of the young. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2821-6.
- 147) Bonfanti R, Colombo C, Nocerino V, Massa O, Lampasona V, Iafusco D, *et al.* Insulin gene mutations as cause of diabetes in children negative for five type 1 diabetes auto-antibodies. *Diabetes Care* 2009;32:123-5.
- 148) Borowiec M, Liew CW, Thompson R, Boonyasrisawat W, Hu J, Mlynarski WM, *et al.* Mutations at the BLK locus linked to maturity onset diabetes of the young and  $\beta$ -cell dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14460-5.
- 149) Gerbitz KD, van den Ouweland JM, Maassen J, Jaksch M. "Mitochondrial diabetes mellitus: a review." *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271(1): 253-260.

- 150) Allen HL, Johansson S, Ellard S, Shields B, Hertel JK, Ræder H, Weedon MN. "Polygenic risk variants for type 2 diabetes susceptibility modify age at diagnosis in monogenic HNF1A diabetes." *Diabetes* 2010; 59(1): 266-271.
- 151) Vaxillaire M, Veslot J, Dina C, Proença C, Cauchi S, Charpentier G, Froguel P. "Impact of common type 2 diabetes risk polymorphisms in the DESIR prospective study." *Diabetes* 2008; 57(1): 244-254.
- 152) Li X, Shu YH, Xiang AH, Trigo E, Kuusisto J, Hartiala J, Watanabe RM. " Additive effects of genetic variation in GCK and G6PC2 on insulin secretion and fasting glucose." *Diabetes* 2009; 58(12): 2946-2953.
- 153) Silander K, Mohlke KL, Scott LJ, Peck EC, Hollstein P, Skol AD, Collins FS. Genetic variation near the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene predicts susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1141–1149
- 154) Love-Gregory LD, Wasson J, Ma J, Jin CH, Glaser B, Suarez BK, Permutt MA. A common polymorphism in the upstream promoter region of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene on chromosome 20q is associated with type 2 diabetes and appears to contribute to the evidence for linkage in an Ashkenazi Jewish population. *Diabetes* 2004; 53:1134–1140
- 155) Weedon MN, Owen KR, Shields B, Hitman G, Walker M, McCarthy MI, Frayling TM. Common variants of the hepatocyte nuclear factor-4alpha P2 promoter are associated with type 2 diabetes in the U.K. population. *Diabetes* 2004; 53:3002–3006
- 156) Hansen SK, Rose CS, Glümer C, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T. Variation near the hepatocyte nuclear factor (HNF)-4alpha gene associates with type 2 diabetes in the Danish population. *Diabetologia* 2005; 48: 452–458
- 157) Weedon MN, Owen KR, Shields B, Hitman G, Walker M, McCarthy MI, Frayling TM. A large-scale association analysis of common variation of the HNF1alpha gene with type 2 diabetes in the U.K. Caucasian population. *Diabetes* 2005; 54:2487–2491
- 158) Holmkvist J, Almgren P, Lyssenko V, Lindgren CM, Eriksson KF, Isomaa B, Groop L. Common variants in maturity-onset diabetes of the young genes and future risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(6):1738-1744.

- 159) Klupa T, Warram JH, Antonellis A, Pezzolesi M, Nam M, Malecki MT, Krolewski AS. "Determinants of the Development of Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in Carriers of HNF-1 $\alpha$  Mutations Evidence for parent-of-origin effect." *Diabetes Care* 2002;25(12): 2292-2301.
- 160) Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, Hirose H, Kashiwagi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes* 2008; 57:791-795.
- 161) Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, Vohl MC, Weisnagel SJ, et al. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. *Acta Diabetol* 2009; 46: 217-226.
- 162) Allan CJ, Argyropoulos G, Bowker M, Zhu J, Lin PM, Stiver K, Garvey WT. Gestational diabetes mellitus and gene mutations which affect insulin secretion. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 36:135–141
- 163) Chiu KC, Go RCP, Aoki M, Riggs AC, Tanizawa Y, Acton RT, Roseman JM. Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population association study and molecular scanning. *Diabetologia* 1994;37:104–110
- 164) Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda, J, Bell GI. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1993;42:937–940
- 165) Frigeri HR, Santos ICR, Réa RR, Almeida ACR, Fadel-Picheth CMT, Pedrosa FO, Picheth G. "Low prevalence of glucokinase gene mutations in gestational diabetic patients with good glycemic control." *Genet Mol Res* 2012; 11(2): 1433-1441.
- 166) Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kalloo-Hosein H, Krook A, O’Rahilly S. Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabet Med* 1997;14:228–234
- 167) Rose CS, Ek J, Urhammer SA, Glümer C, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T. A -30G>A polymorphism of the {beta}-cell-specific glucokinase

- promoter associates with hyperglycemia in the general population of whites. *Diabetes* 2005; 54:3026–3031
- 168) Weedon MN, Frayling TM, Shields B, Knight B, Turner T, Metcalf BS, Hattersley AT. Genetic regulation of birth weight and fasting glucose by a common polymorphism in the islet cell promoter of the glucokinase gene. *Diabetes* 2005; 54:576–581
- 169) Huang Q, Yin JY, Dai XP, Pei Q, Dong M, Zhou ZG, Huang X, Yu M, Zhou HH, Liu ZQ. IGF2BP2 variations influence repaglinide response and risk of type 2 diabetes in Chinese population. *Acta Pharmacol Sin.* 2010 Jun; 31(6):709-17. doi: 10.1038/aps.2010.47
- 170) Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013 Feb;28(2):169-80. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5. Epub 2013 Feb 14.

## EKLER

## Ek-1.

06100 Sıhhiye-Ankara  
Telefon: 0 (312) 305 1082 - Faks: 0 (312) 310 0580  
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

04 Mart 2013

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 **231**

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 13.02.2013 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2013/03  
**Proje No** : GO 13/51 (Değerlendirme Tarihi 23.01.2013)  
**Karar No** : GO 13/51 - 01

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi, öğretim üyelerinden Doç. Dr. Selçuk Dağdelen'nin sorumlu araştırmacı olduğu Prof. Dr. Mehmet Ali' aşıfoğlu ile birlikte çalışacakları Dr. Duygu İlke Çıkman'nin tezi olan GO 13/51 kayıt numaralı ve **"Gestasyonel Diabetes Mellitus Gelişiminde MODY Gen Polimorfizmlerinin Yeri Nedir?"** başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	9 Prof. Dr. Songül Vainzoğlu (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	GÖREVLİ
3. Prof. Dr. Hakan S. Orer (Üye)	10. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)
4. Prof. Dr. Seyda F. Müftüoğlu (Üye)	11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)
Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)	12. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye)
6. Prof. Dr. Kafiye Eroğlu (Üye)	13 Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)
7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	GÖREVLİ
8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)	14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)
	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)
	16. Av. Meltem Onurlu (Üye)

**Ek-2****Veri Toplama Formu****Hastanın**

Adı/Soyadı:

Yaşı:

Gebelik öyküsü:

Vücut ağırlığı:

Boy:

Gebelik haftası:

**75 gram OGTT sonucu:**

0.dk:

60.dk:

120.dk:

**HbA1c:****Özgeçmiş:**

HT:

DM öyküsü:

GDM öyküsü:

**Lipid Profili**

LDL:

Trigliserid:

HDL:

**Soygeçmiş:**

Ailede DM öyküsü:

Ailede GDM öyküsü:

**Gen polimorfizmleri**

IGF2BP2:

GCK:

HNF1A:

HNF4A:

**Ek-3****AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU****(Hasta grubu)****(Hekimin Açıklaması)**

Gebelikte ortaya çıkan diyabetin nedenlerini belirlemeye yönelik yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi“**Gestasyonel Diabetes Mellitus gelişiminde MODY gen polimorfizmlerinin yeri nedir?**” olup, sizin de bu araştırmaya katılmanızı talep ediyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde gestasyonel diyabet bulunmasıdır. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi ve Genetik Anabilim Dalı ortak katılımı ile yürütülen bu araştırmaya katılımınız, kendinizde bir şikayet olmasa bile gelecekte gebelikte ortaya çıkan şeker hastalığını öngörebilmek açısından önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç.Dr. Selçuk DAĞDELEN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulgularınız kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (2-3 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda gebelikte ortaya çıkan şeker hastalığı ile ilişkisi olduğunu düşündüğümüz genlerin analizi yapılacaktır.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır



Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsizsiniz.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Dr. Duygu İlke Çıkman tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Endokrinoloji Ünitesinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Duygu İlke Çıkman'ı veya Doç Dr Selçuk Dağdelen'i 3051707 veya 3051288 no'lu telefonlardan ve HÜTF İç Hastalıkları Başasistanlığı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde

“katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

**Ek-4****ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU****(Kontrol grubu)*****(Hekimin Açıklaması)***

Gebelikte ortaya çıkan diyabetin nedenlerini belirlemeye yönelik yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "**Gestasyonel Diabetes Mellitus gelişiminde MODY gen polimorfizmlerinin yeri nedir?**" olup, sizin de bu araştırmaya katılmanızı rica ediyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi ve Genetik Anabilim Dalı ortak katılımı ile yürütülen bu araştırmaya katılımınız, gebelikte ortaya çıkan şeker hastalığını anlayabilmemiz açısından insan sağlığına faydalı olabilecektir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç.Dr. Selçuk DAĞDELEN veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edilecek ve bulgularınız kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (2-3 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda gebelikte ortaya çıkan şeker hastalığı ile ilişkisi olduğunu düşündüğümüz genlerin analizi yapılacaktır.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Dr. Duygu İlke Çıkman tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi Endokrinoloji Ünitesinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Duygu İlke Çıkman'ı veya Doç Dr Selçuk Dağdelen'i 3051707 veya 3051288 no'lu telefonlardan ve HÜTF İç Hastalıkları Başasistanlığı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedsem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza