



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE KOMPLİKE GEBELERDE
DOĞUM SONRASI METABOLİK SENDROM VE POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TARAMASI

Dr. Emel ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM
ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS İLE KOMPLİKE GEBELERDE
DOĞUM SONRASI METABOLİK SENDROM VE POLİKİSTİK OVER
SENDROMU TARAMASI

Dr. Emel ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Osman Haldun DEVELİOĞLU

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	33
Bulgular	36
Tartışma ve Sonuç	45
Kaynaklar	54
Teşekkür	66
Özgeçmiş	67

ÖZET

Geçirilmiş gebelikleri gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile komplike olmuş kadınlarla sağlıklı gebelik geçirmiş kadınları polikistik over sendromu (PCOS) ve metabolik sendrom prevalansı açısından karşılaştırmaktır.

Mart 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, geçirilmiş gebelikleri GDM ile komplike olmuş 27 kadın çalışma grubunu (Grup I), gebeliklerinde obstetrik sorun yaşamayan 30 kadın ise kontrol grubunu oluşturdu. Gruplar demografik değişkenler, vücut yapısı özellikleri, kan basıncı, lipid ve hormon profili, PCO morfolojisi, doğum şekli, sezeryan doğum endikasyonları, fetal doğum ağırlığı, apgar skoru, insülin direnci (IR) açısından karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde oranların karşılaştırılmasında ki-kare, grup ortalamalarının karşılaştırılmasında t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama yaş ($p=0.01$), gravida ($p=0.03$) ve abortus ($p=0.03$) GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Aynı grupta gebelik öncesi kilo ($p=0,01$) ve vücut kütle indeksi (VKİ) ($p<0,001$) de anlamlı olarak yüksekken, gebelikte alınan kilo açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.16$). Doğum şekli ($p=0.72$) ve sezeryan endikasyonları ($p=0.6$) gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Postpartum kontrol GDM grubunda ortalama 107 ± 18.1 , kontrol grubunda ise ortalama $126\pm 18,9$ haftada yapıldı ($p=0.42$). Doğum sonrası boy ($p=0.01$), kilo ($p=0.01$), VKİ ($p=0.001$), bel ($p<0.001$) ve kalça çevresi ($p=0.02$) ortalamaları GDM grubunda anlamlı olarak yüksekti. Aynı grubun ortalama arteriyel sistolik ($p=0.01$) ve diastolik ($p=0.01$) kan basıncı değerleri de daha yüksek bulundu. Hiperinsülinemi sıklığı ($p=0.21$) ve insülin/glukoz oranları ($p=0.60$) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HOMA için eşik değer 2,24 olarak alındığında, GDM grubunda %48.1, kontrol grubunda ise %20.6 sıklıkla insülin rezistansı belirlendi ($p=0,02$). IDF 2005 kriterlerine göre, GDM grubunda bel çevresi ($p=0.006$),

kan basıncı ($p=0.01$), AKŞ ($p=0.02$) ve trigliserid düzeyleri ($p=0.002$) kontrol grubuna göre daha sıklıkla eşik değerlerin üzerindeydi. GDM grubunda metabolik sendrom sıklığı %33 iken kontrol grubunda %3,3 saptandı ($p=0.01$). Polikistik over görünümü ve PCOS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen ($p=0.89$), hiperandrojenizm laboratuvar bulguları ($p=0.003$) GDM grubunda daha sıklıkla belirlendi.

GDM metabolik sendromun erken bir klinik yansıması olabilir. Bu açıdan, GDM ile komplike gebelik geçiren kadınlar ileriki yaşamlarında metabolik sendrom riski açısından bilgilendirilmeli ve düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, metabolik sendrom, polikistik over sendromu.

SUMMARY

Postpartum Metabolic Syndrome and Polycystic Ovary Syndrome Screening Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus

To compare women with previous pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus (GDM) and women with uncomplicated pregnancies with regard to the prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndrome (MS)

Among women attending the outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology of Uludag University Hospital during the time period between March 2007 and September 2007, 27 with previous pregnancies complicated by GDM (Group 1), and 30 with previous uncomplicated pregnancies (Group 2) were included in the study. The groups were compared for demographic variables, body constitution, blood pressure, lipid and hormone profiles, PCO morphology, route of delivery, indications for abdominal delivery, fetal birth weight, apgar scores and insulin resistance (IR). Chi-square tests were used for comparison of categorical variables between the groups, and the t-test and Mann-Whitney U-test for comparison of continuous variables.

In comparison to the control group, the mean age of women ($p=0,01$), and the mean number of previous pregnancies ($p=0,03$) and miscarriages ($p=0,03$) were significantly higher in GDM group. Pre-pregnancy weight ($p=0,01$) and body mass index (BMI) ($p<0,001$) were also significantly higher in the same group, whereas there was no difference between the groups with regard to weight gain during pregnancy ($p=0,16$). The route of delivery ($p=0,72$) and indications for abdominal delivery ($p=0,6$) did not differ significantly between the groups. Visits to our outpatient clinic took place at $107\pm 18,1$ and $126\pm 18,9$ weeks postpartum for the GDM and control groups, respectively ($p=0,42$). At follow-up, mean height ($p=0,01$), weight ($p=0,01$),

BMI ($p=0.001$), and waist ($p<0.001$) and hip circumference ($p=0.02$) were significantly higher in women previously diagnosed with GDM. The mean systolic ($p=0,01$) and diastolic arterial blood pressures ($p=0,01$) were also found to be higher in the same group. There was no statistically significant difference between groups with regard to frequency of hyperinsulinemia ($p=0.21$) or insulin/glucose ratio ($p=0.60$). Based on HOMA, with a cut-off of 2.24 defined as diagnostic, the frequencies of insulin resistance were 48,1% and 20,6% for the GDM and control groups, respectively ($p=0,02$). According to IDF 2005 criteria, waist circumference ($p=0.006$), blood pressure ($p=0.01$), fasting glucose level (FGL) ($p=0.02$) and triglyceride levels ($p=0.002$) were more frequently higher than threshold values in the GDM group than the control group. The frequency of metabolic syndrome was 33% and 3,3% in the GDM and control groups, respectively ($p=0.01$). While there was no statistically significant difference between the groups regarding polycystic ovary morphology or PCOS ($p=0.89$), hormonal findings of hyperandrogenism were more frequently observed in the GDM group ($p=0.003$).

GDM may be an early clinical manifestation of the metabolic syndrome. Hence, women whose pregnancies are complicated by GDM should be informed about the future risk of metabolic syndrome and followed up accordingly.

Key words: Gestational diabetes mellitus, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome.

GİRİŞ

Gebelik sırasında ilk defa saptanan glukoz intoleransı Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) olarak adlandırılır. GDM gebeliklerin %1–5'inde saptanır. Başlıca patogenetik mekanizma gebelik sırasında azalmış insülin duyarlılığına bağlı olarak artmış insülin ihtiyacınının pankreasın β hücreleri tarafından karşılanamamasıdır (1–5). GDM ile komplike gebelik geçiren hastalar sonraki yaşamlarında Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM) için artmış risk taşırlar (6). Bu nedenle; GDM metabolik sendromun erken bulgularından biri olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom (MS), insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemiye bağlı olarak trigliserid (TG) artışı, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonunda azalma, yüksek kan basıncı ve koroner arter hastalığı ile karakterize bir durumdur (7). Polikistik over sendromu (PCOS), PCO görünümü ve hiperandrojenizm ile karakterize olan over disfonksiyonu tablosudur (8). Klinik olarak menstrüel düzensizlik, androjen yüksekliliği bulguları ve obezite ile karakterizedir. PCOS'lu kadınlarda tip 2 DM riskinin artmış olduğu bilinmektedir (9,10).

Bu çalışmanın amacı, GDM ile komplike gebelik geçiren hastalarla sağlıklı gebelik geçiren kontrol grubunu PCOS ve metabolik sendrom prevalansı açısından karşılaştırmaktır.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tanım

Gestasyonel diyabetes mellitus ilk olarak gebelikte başlayan ya da gebelikte fark edilen glukoz intoleransı tablosudur. Tedavi için diyet veya insülin kullanılması veya glukoz intoleransının gebelik sonrası devam etmesi tanımı değiştirmez (11).

Tarihçe

Gebelik sırasında ortaya çıkan diyabetin fetus ve yenidoğan üzerinde önemli etkilerinin olduğu bilinmektedir. Gebelikte diyabetle ilgili ilk temel

kaynak, 1882’de Matthews Duncan ve Bennewitz tarafından yazılmış olan derlemedir. Bu derlemede hastalığın gebelikte ortaya çıktığı, gebelik devam ettikçe hastalığın devam ettiği ve gebelik sona erdiğinde hastalığın da kısa bir süre sonra sona erdiği ifade edilmiştir. Gestasyonel diyabet terimi ilk defa Jorgen Pedersen tarafından Kopenhag’da 1967’de kullanılmış ve 1980 yılında Chicago’da toplanan konferansta GDM “gebelik ile başlayan veya gebelik sırasında ilk defa ortaya çıkan, değişik derecelerdeki karbonhidrat intoleransı” olarak tanımlanmıştır.

Prevalans

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7’si GDM ile komplike olur. Yılda 200.000’in üzerinde yeni olgu tanımlanmaktadır. Prevalans, incelenen popülasyon ve kullanılan testlere bağlı olarak değişmekle beraber %1–14 civarındadır (12). Dünyadaki dağılımı ırklar ve etnik gruplara göre farklılık göstermektedir.

Fizyopatoloji

Catalano ve ark. (5) öglisemik–hiperinsülinemik klemp tekniğini kullanarak normal glukoz toleransı olan ve obez olmayan kadınlarda ilk prospektif çalışmayı yayınlamışlardır. Bu çalışmada konsepsiyondan ileri gebelik haftalarına kadar karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikleri tanımlamışlardır. Daha önceden glukoz toleransı normal olan ve obez olmayan kadınlarda gebelik sırasında insülin sensitivitesinde %56 azalma göstermişlerdir. Aynı yazarlar başka bir çalışmalarında da obez kadınlarda insülin sensitivitesinde %47 azalma saptamışlardır (13). Başka araştırmacılar da insülin sensitivitesinin ilerleyen gebelik döneminde anlamlı derecede (% 40–80) azaldığını rapor etmişlerdir (4, 14).

Birinci trimesterde maternal metabolizma, insülin duyarlılığında artış, açlık hissinde artma ve açlık durumunda karbonhidrat yerine yağ kullanılmasına eğilim yönünde değişim gösterir. Buna karşın, ikinci ve üçüncü trimesterde fetüsün metabolik ihtiyaçlarının karşılanması amacı ile insülin rezistansında bir artış meydana gelir. Normal gebelikte ve GDM’deki insülin direncinin sebebi insülin reseptör defekti değildir. Glukoz daha çok fetüs için rezerve edilirken, yağlar anne için kullanılır. Serum keton ve serbest yağ

asidleri artarken açlık kapiller kan glukoz konsantrasyonları 55–65 mg/dl'ye kadar düşer.

Diyabetik olmayan gebelerde insülin direnci özellikle yemeklerden sonra artmış insülin salgısı ile kompanse edilir. Böylece progresif insülin direncine rağmen kapiller glukoz düzeyi, diyet kısıtlaması yapılmaksızın normal seviyelerde tutulur.

Gebelikte açlık plazma glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeylerinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelir. Pankreasta β hücre hiperplazisi ve hipertrofisi oluşur. Yağ dokusunda ise lipolizde artış ortaya çıkar. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülmektedir (15, 16).

GDM'li kadınlarda ise açlık insülin düzeyi diyabetik olmayan gebelerdekine eşit veya daha yüksek olsa da normoglisemiye sağlamak için yeterli değildir. Buna ek olarak postprandial insülin yanıtı gecikmiştir ve pik düzeylere genellikle yemekten sonra 90. dakikada ulaşır. İnsülin piki nadiren diyabetik olmayan kadınlardaki gibi 60. dakikada oluşabilir (16).

İnsülin rezistansını artıran hormonlar:

Birinci trimesterde;

- Östrojen
- Progesteron

Östrojen:

Gebeliğin erken döneminde yükselen östrojen ve progesteron hormonları maternal glukoz metabolizmasının değişimine neden olurlar. Östrojen verilmiş sıçanlarda glukoz tolerans testinden sonra glukoz konsantrasyonunda anlamlı bir düşme gözlenmiştir (17). Glukoz düzeyindeki bu azalma insülin düzeyinin iki katına çıkması ile birlikte seyreder. Sıçan yağ dokusu kültüründe östrojen, glukoz taşınması üzerinde etkili değilken, maksimum insülin bağlanmasını artırır (18) (Tablo–1).

Progesteron:

Progesteron insülinin glukozu yanıtını %60–70 artırır (19). Progesteron sıçan yağ dokusu kültüründe maksimum glukoz transportunu ve insülin bağlanmasını azaltır (17). Nelson ve ark. (20) ooforektomize

sıçanlarda infüzyon ve öglisemik klemp tekniği ile endojen glukoz dönüşümünü ve glukoz alımını ölçmüşlerdir. Progesteron verilmesi çevre dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını değiştirmez, fakat insülinin endojen glukoz üretme yeteneğini azaltır.

Tablo-1: Gebeliğin 20. haftasından önce karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler

Hormonal Değişiklikler	Etki
Östrojen ve progesteron artar.	Doku glikojen deposu artar. Karaciğer glukoz oluşumu azalır.
Beta hücre hiperplazisi olur. İnsülin salınımı artar.	Periferik glukoz kullanımı artar. Açlık plazma glukozu azalır.

İkinci trimesterde;

- İnsan plasental laktojeni (hPL)
- Plasental büyüme hormonu
- TNF- α
- Kortizol
- Prolaktin

İnsan Plasenta Laktojeni (hPL) :

Gebelikteki en güçlü insülin antagonisti hormon insan plasental laktojenidir (hPL). Düzeyi gebeliğin onuncu haftasından itibaren plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak yükselmeye başlar, 20. haftada en yüksek seviyesine ulaşır. hPL, insülin salgılanmasına rağmen hücrelerin duyarlılığını azaltıp insülin rezistansı geliştirerek, gliseminin artmasına neden olur ve diyabetojenik etki gösterir. Maternal glukoz ve aminoasit kullanımı azalır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin rezistansı muhtemelen postreseptör bir bozukluğa bağlıdır. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserid, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları da artarak insülin rezistansı ve hiperglisemiye

neden olmaktadır (21, 22). Ayrıca pankreas β hücrelerinde insülin üretimini uyarıp annede insülin salınımının 2–3 kat artmasına sebep olur (Tablo–2).

İnsan plasenta büyüme hormonu (hPGH) :

İnsan plasental büyüme hormonu (hPGH) da insülin rezistansına yol açan bir hormondur. Yirminci gebelik haftasından itibaren maternal dolaşımda büyüme hormonunun neredeyse tamamı plasental kaynaklıdır. Progesteron, hPL, hPGH ve tümör nekroz faktörü (TNF)– α gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde insülin rezistansını artırır ve fetüse yeterli besin desteğinin sağlanmasına yardımcı olurlar (16) (Tablo–2).

Tablo–2: Gebeliğin 20. haftasından sonra karbonhidrat metabolizmasındaki değişimler.

Hormonal Değişiklik	Etki
hPL ve hPGH artar.	Diabetojenik glukoz toleransı
PRL artar.	İnsülin rezistansı artar.
Kortizol artar.	Karaciğerde glikojen depoları azalır. Karaciğer glukoz oluşumu artar.

İnsülin Direnci ve Hücresel Mekanizmalar:

İnsülin direnci gebelikte ortaya çıkan ve GDM’de belirginleşen bir durumdur. Az sayıda çalışmada insülin rezistansından sorumlu olan mekanizmalar araştırılmıştır. Çoğu çalışmada normal ve GDM’li kişilerde insülinin reseptöre bağlanmasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (23,24). İnsülin reseptör fosforilasyonunda dokuya özgü azalma ve kas dokusunda temel protein olan İnsülin Reseptör Substrat–1 (IRS–1) ekspresyonunda azalma sonucunda, gebelikte insülin ile uyarılmış glukoz transportu obeziteden bağımsız olarak azalır.

GDM’de ise insülin rezistansını arttıran bu değişimlere ilave olarak, kas dokusunda insülin reseptörünün insülin aracılı tirozin fosforilasyonunda normal gebelikte gözlenmeyen bir azalmanın sonucu olarak insülin reseptör

aktivitesinde daha da belirgin azalma, IRS-1'de daha az fosforilasyon ve glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT-4)'ün plazma membranına glukoz transportunda azalma meydana gelir (25, 26). Ayrıca GDM'de, yağ dokusunda peroksizom prolifere aktive reseptör (PPAR) ekspresyonunda azalma mevcut olup, dolaşımdaki serbest yağ asidi seviyeleri de yüksektir. GDM'de adipositlerde GLUT-4 sayısında azalma olup, GLUT-4 translokasyonunda bozukluklar, insülinin bu proteinleri hücre yüzeyine taşımasında azalmaya yol açar (27). Bu bilgiler gebelikteki insülin direncinin dokulara özgü olduğunu ve glukoz ile ilgili metabolik yolları değiştiren postreseptör olaylarla bağlantılı olduğunu gösterir.

GDM' nin Tarama ve Tanı Kriterleri

Tüm gebeler klinik özelliklerine göre GDM riskleri açısından değerlendirilmeli ve 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr glukozla tarama testi ile değerlendirilmelidir. Tarama testinde eşik değer ≥ 140 mg/dl alınırsa GDM'li kadınların ortalama % 80'i tanımlanabilirken, eşik değer ≥ 130 mg/dl alınırsa GDM'li olarak tanı alacak kadınların oranı % 90'a ulaşır (11). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Topluluğu bu testin düşük riskli gebelere uygulanmasını önermektedir (28). 25 yaş altında, diyabet prevalansının yüksek olduğu etnik gruplara dahil olmayan, Vücut kütle indeksi (VKI) < 25 olan, anormal glukoz toleransı öyküsü veya birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olmayan gebeler düşük risk grubu olarak kabul edilmektedir (28). Avrupa Perinatal Tedavi Grubu (EAPM) ise, düşük risk kriterlerini çok az sayıda hastanın karşılamasından dolayı, tüm gebelerin glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedir. Nahum ve Huffaker glukoz yükleme testindeki prediktif değerlerin etnik kitlelere göre değiştiğini göstermişlerdir; 50 gr tarama testinde beyaz kadınların %27'si, 100 gr yüklemde ise % 17' si pozitif sonuç vermiş, aynı testler siyahlar için yapıldığında oranlar sırasıyla % 18 ve % 43 olarak bulunmuştur (29). Bununla birlikte etnik kökenlere göre farklı tanı kriterlerinin uygulanması pratik değildir (30).

GDM'nin kesin tanısı için oral glukoz tolerans testinde (OGTT) iki veya daha fazla patolojik glukoz değeri gereklidir. 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) 3 saatlik 100 gr OGTT'yi gestasyonel diyabet tanısı için

önermiştir (31,32). Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 2006 kılavuzunda yüksek riskli olan gebelerin ilk vizitte, diğer hamilelerin 24–26. gebelik haftalarında, aşağıdaki yöntemlerden birisi ile taranmasını önermektedir:

Tek basamaklı yaklaşım: Serum veya plazma glukozu tayini yapılmaksızın direkt olarak 100 gr OGTT yapılmasıdır. Bu yaklaşım yüksek risk taşıyan toplumlarda maliyetin düşük tutulmasını sağlar.

İki basamaklı yaklaşım: Başlangıç taraması için serum veya plazma glukozu konsantrasyonunun ölçülmesi hedeflenir. Bu amaçla günün saati ve son yemekten beri geçen süre göz önüne alınmaksızın 50 gr glukoz ile tarama testinin yapılması, kan şekeri değerinin 140 mg/dl üzerinde olması durumunda ise tanının kesinleştirilmesi için 100 gr OGTT yapılması önerilmektedir. 100 gr OGTT' nin NDDG tanı kriterleri; açlık kan şekerinin ≥ 95 mg/dl, 1. saatte ≥ 180 mg/dl, 2. saatte ≥ 155 mg/dl ve 3. saatte ≥ 140 mg/dl olmasıdır. İki veya daha fazla venöz plazma değerinin, bu değerlere eşit veya üzerinde olması halinde, test gestasyonel diyabet için pozitif kabul edilir. OGTT testi 3 gün boyunca kısıtlanmamış (150 g karbonhidrat/ gün) bir diyeti ve kısıtlanmamış fizik aktiviteyi takiben 8–14 saatlik gece açlığı sonrası yapılmalıdır. Bu test 75 gr glukoz ile de yapılabilir fakat validasyonu yapılmamıştır (11).

GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerler Tablo–3'de görülmektedir.

Tablo-3: GDM tanısında kullanılan testlerde sınır değerler.

	WHO	ACOG*	ADA**	NDDG***
Yükleme	75 gr	75 gr	100 gr	100 gr
Açlık	–	95	95	105
1.saat	–	180	180	190
2.saat	140	155	155	165
3.saat	–	–	140	145

*ACOG:American College of Obstetricians and Gynecologists, **ADA:American Diabetes Assosiation, ***NDDG: National Diabetes Data Group

GDM için risk faktörleri

GDM için risk faktörleri; ailede diyabet öyküsü (özellikle 1. derece yakınlarında), gebelik öncesinde obezite, gebelik sırasındaki yaşın 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (≥ 4000 gr) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Zenci, Güneydoğu Asya, Amerika yerlileri, Pasifik adaları), önceden perinatal kayıp ya da malforme çocuk doğum öyküsü, polikistik over sendromu, ikiz gebelik ve gebelikte hipertansiyon (HT) olmasıdır (33).

GDM'de Annede Erken ve Geç Dönemde Ortaya Çıkabilecek Riskler

Erken Dönem Riskler

- Sezaryen riski artmıştır (~%30)
- Polihidramnios ve erken doğum riski artmıştır
- Preeklampsi riski artmıştır (~%20–30). Gebeliğe bağlı olarak indüklenen hipertansiyon insülin rezistansının klinik bulgusudur. Gebelikte insülin direnci fizyolojik olarak artmaktadır. Metabolik sendromda görülen hiperürisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklar preeklampside de görülmektedir (29, 30).

Uzun Dönem Riskler

GDM'li olguların doğum sonrası 5–10 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riskleri yüksek olup aşağıdaki kriterlere sahip olan olgularda bu risk %50'ye yakındır:

- Açlık hiperglisemisinin olması
- 24. haftadan önce GDM tanısı almış olmak (önceden glukoz intoleransı olanlar)
- Obez olmak
- Tip 2 DM prevalansı yüksek etnik gruba mensup olmak
- Postpartum 6. haftada glukoz intoleransı gösterenler. Bu kritere sahip olan bireyler ise en yüksek riske sahiptir. Bu bireylerde 5 yıl içinde Tip 2 DM gelişme riski %80'dir. Bu gruba primer korunma uygulanmalıdır (31).

Gelecekteki gebeliklerde GDM tekrarlama riski:

MacNeill ve ark (34) tekrarlama riskini %35,6 olarak bulmuşlardır. Major ve ark (35) ise %69 gibi çok daha yüksek bir oran bildirmişlerdir. Artmış parite, VKİ'nin ≥ 30 kg/m² olması, GDM tanısının 24 haftadan önce konulması ve gebelikte insülin kullanımı bir sonraki gebelikte GDM'nin tekrarlama riskini arttırmaktadır. Ayrıca gebelikte 7 kg'dan fazla kilo almak ve iki gebelik arasınının 24 aydan kısa olması GDM'nin tekrarlama ile ilişkilidir (36).

Tip 2 DM gelişme riski:

GDM tanılı hastaların çoğunda glukoz toleransı postpartum dönemde normale döner, ancak hayatın ilerleyen dönemlerinde DM gelişme riski yüksektir. Coustan ve Mestman'ın yaptıkları çalışmalarda daha önceden GDM tanısı alanlarda diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) oranını; 0–2 yılda %6, 3–4 yılda %13, 5–6 yılda %15, 7–10 yılda %30 olarak saptamışlardır (37–39). Bir başka çalışmada GDM ile komplike gebeliği olanlarda doğum sonrası 3–5. yıllar arasında Tip 2 DM gelişme oranı %30–50 bulunmuştur (40). Greenberg ve ark. (41) 94 GDM'li hastada postpartum diyabet gelişimi için en önemli göstergelerin gebelikte insülin gereksinimi, kötü glisemik kontrol ve doğum sonrası bozulmuş glukoz toleransınının devam

etmesi olduğunu saptamışlardır. Tüm bu faktörler insülin rezistansının önemini göstermektedir; bu gelecekte DM ve diğer vasküler komplikasyonların gelişimi için bir işaretidir. Peters ve ark. GDM öyküsü olan kadınların tekrar gebe kalmaları durumunda gelişen insülin rezistansının beta hücresi fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlar. Değerlendirmeye alınan GDM öykülü 666 hastanın 87' si tekrar gebe kalmıştır. Tekrar gebe kalan kadınlar kalmayanlarla karşılaştırıldığında, gebe kalanlarda 3.3 kat daha fazla diyabet gelişimi gözlenmiştir. Kilo alımı da diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür ve alınan her 4,5 kg diyabet riskini 1,05 kat artırmaktadır(40).

Polikistik Over Sendromu

Tanım

Polikistik over sendromu (PCOS); hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan kompleks bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5–10'unu etkiler (42,43).

Tarihçe

İlk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, araştırmacılar tarafından amenoreik, obez, hirsutizmi ve kistik overleri olan yedi kadına bilateral ovaryan wedge (kama) rezeksiyonu uygulanmıştır. Yazarlar ovulatuar siklusların geri döndüğünü ve wedge rezeksiyonun hastalık tedavisinde uygun bir yöntem olduğunu yayınlamışlardır (44). Bu ilk tariften dolayı bu şekilde etkilenmiş kadınların tanımlanmasında Stein–Leventhal sendromu terimi de kullanılmıştır.

Stein ve Leventhal çalışmaya aldıkları olgularda, wedge rezeksiyonu ile her overin yarısı ile $\frac{3}{4}$ 'ne yakını çıkartmışlardır. Overlerin normalden 2–4 kat büyük ve ovaryan korteksin kalın bir tunika ile kaplı olduğunu ve rezeksiyon sonrası tüm hastaların regüler menslerini tekrar kazandığını ve

ikisinin gebe kaldığını rapor etmişlerdir (44). Araştırmacılar kalınlaşmış olan ovaryan tunikanın, gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmasına engel olduğu sonucuna varmışlardır.

Stein–Leventhal sendromu terminolojisi günümüzde polikistik over sendromu ile değiştirilmiştir (45). 1958’de McArthur, Ingersoll ve Worcester PCOS’lu kadınlarda idrar luteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymular, 1980’lerde LH/folikül stimülan hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği belirlenmiştir (46, 47).

İnsidans

PCOS, üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir. Bu yaş grubundaki sıklığı %4 ile %8 arasında değişir (48–50). Bu hastaların %50–65’i obezdir, %35–45’inde insülin direnci ve %7–10’unda tip 2 DM mevcuttur. Sekonder amenoresi olan kadınlar arasındaki sıklığı %30, oligomenoresi olanlar arasındaki sıklığı %75 ve hirsutizmi olanlar arasındaki sıklığı %90’dır (51).

Patofizyoloji

PCOS’un patofizyolojisi çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen kesinlik kazanmış değildir. Patofizyolojisi multifaktöryel ve poligenik gibi görünmektedir. Asıl neden bilinmemesine rağmen bu kadınların klinik özellikleriyle bağlantı kurulacak şekilde birtakım hipotezler ortaya konmuştur. Bunlar:

- 1) LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt,
- 2) İnsülin salınımı ve etkisindeki bir defekt sonucu gelişen insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemi,
- 3) Hiperandrojenizm ve adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk,
- 4) İntraovaryan faktörler,
- 5) Genetik faktörler.

Primer nöroendokrin defekt: PCOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup bunlar yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleridir. 1970’lerin başlarında Knobil ve ark.

(52) menstruel siklusun asil olarak gonadotropin releasing hormon (GnRH)'nin pulsatil salinimi ile kontrol edilmekte oldugunu gostermisselerdir. LH hipersekresyonu PCOS icin karakteristik bir ozelliktir. LH artisi hipotalamik defekte bagli GnRH artisa baglidir (53). Anovulatuvar sikluslarda tonik olarak yukselmis E₂ hipofizdeki GnRH reseptor sayisini ve hipofizin duyarlilikini arttirarak LH'nin pulsatil saliniminin artmasina neden olabilir. LH puls frekansındaki persistan artis PCOS olgularinda LH/FSH oraninin artmasina neden olur. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artis ovaryan bozukluk icin sart degildir.

LH teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken, FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Bu sayede androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. LH konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. Bu androjenler granüloza hücrelerinde östrojenlere inkomplet olarak aromatize edilirler (54). GnRH analogları ya da oral kontraseptif kullanılarak LH'nin supresyonu dolaşımdaki testosteron (T) ve androstenedionun (A) miktarını azaltır.

İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: Birçok PCOS'lu hastada obeziteden bağımsız olarak İR ve hiperinsülinemi bulunduğundan ve insülinin in-vitro ovaryan androjen üretimini direkt olarak etkilediği bilindiğinden PCOS patofizyolojisinde İR'nin önemli rol oynadığı düşünölmektedir (54, 55).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sendromun baskın bir özelliğidir ve hiperandrojenizmde patofizyolojik bir rolü vardır. İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan, özellikle kas, yağ dokusu, karaciğer gibi organlarda glukoz alımını uyaran, yağ dokusunda lipolizi inhibe eden önemli bir metabolik hormondur. İnsülinin etkileri:

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır.
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
3. Adrenokortikotropik hormona (ACTH) adrenal duyarlılığını arttırır.
4. LH sentez ve pulsatilitesini artırır.
5. LH'ya teka hücre duyarlılığını artırır.

6. Adrenal ve ovaryan 17 α -hidroksilaz ve 17 α -20 liyaz aktivitelerini artırır.

7. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyini azaltır.

8. Ovaryan IGF-1 reseptörlerinde up-regülasyon yapar.

9. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.

10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve hCG ile sinerjik etki gösterir (54, 56, 57).

İR, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik cevabın oluşmamasıdır (56). İnsülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi ilk kez 1980'de Burghen ve ark. (58) obez PCOS'lularda dolaşımdaki insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımlamışlardır.

Obez olmayan PCOS'lu kadınlarda %30, obez PCOS' lu kadınlarda ise %75 oranında hiperinsülinizm ve İR görülmektedir (59). İR'nin patogenezi zayıflarda obezlerden farklıdır. Obez PCOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk ve insülin seviyelerinde artış daha belirgin bulunurken, normal kilolu veya zayıf PCOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır (60, 61). İR'yi açıklamak için, periferik hedef doku rezistansı, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreatik sensitivite gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (53).

PCOS'lularda periferik İR, reseptör kinaz aktivasyonundaki tek bir defekte bağlıdır ki bu da insülin reseptöründe tirozin otoposforilasyonunu azaltır. İnsülin reseptöründe tirozin otoposforilasyonunun azalması serin fosforilasyonunun artmasına yol açar ve aşırı serin rezidü fosforilasyonu sinyal iletimini azaltır ve bu olay aynı zamanda adrenal ve overdeki sitokrom P450c17 enzim sisteminde serin fosforilasyonunu artırarak hiperandrojenizme yol açar. Sitokrom P450c17 ovarian ve adrenal androjen biyosentezinin anahtar enzimidir. Serin fosforilasyonu over ve adrenal bezde sitP450c17 α aktivitesini arttırarak androjen sentezini uyarır. Bu bazı PCOS'lu hastalarda İR ve hiperandrojenizmin mekanizmasını açıklayabilir (62, 63).

Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerinde up-regülasyon yapar. Karaciğerde IGFBP-1 üretimini baskılayarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırarak hiperandrojenizme yol açabilir (56,64). İnsülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlılıklarını artırmak suretiyle hiperandrojenemi artırabilir (64, 65).

Hiperinsülinemi direkt olarak folikülogenezi etkileyebilir. Hiperinsülineminin fazlalaştırdığı artmış lokal ovaryan androjen üretimi antral foliküllerin büyümesini 5-8 mm çapa ulaştıklarında durdurarak prematür foliküler atrezi ve anovulasyona neden olur (66).

IGF-1 insülinle yakından ilişkilidir ve ovaryan fonksiyonların regülasyonuna katkıda bulunur. Overlerde insülin ve IGF-1 reseptörleri vardır. İnsülin overlerdeki kendi ve IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek steroidogenez, aromataz aktivitesi ve ovaryan gonadotropin reseptörlerini artırır. Overler insülinin etkisine dirençli olmasına rağmen hiperinsülinemi halinde IGF-1 reseptörleri ile çapraz reaksiyon oluşturur. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1 LH reseptörlerinin sayısını artırarak LH'nin bağlanma kapasitesini artırır. IGFBP-1 de insülin ile düzenlenir. IGFBP-1, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-2'yi (IGF-2) bağlayarak etkisini azaltır. İnsülin IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1 ve IGF-2'nin LH ile birlikte teka hücrelerinde sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile sitP450c17 α aktivitesi artarak ovaryan androjen salınımı artar(67, 68).

İnsülin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana getirir (67). Östrojen ise zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini artırır, serbest testosteron düzeylerini azaltır (68).

Hiperandrojenizm ve artmış periferik kortizol metabolizması: PCOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Artmış adrenal androjen üretimi PCOS'lu kadınların %25'inde bulunur. PCOS'lu

kadınlarda adrenal androjen konsantrasyonunun yükselmesine rağmen, artmış androjen sekresyonunun esas olarak overlerden kaynaklanmaktadır. PCOS'lu olgularda sit450c17 ve 3-betahidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -OHSD) enzim aktivitelerinin, normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17-betahidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -OHSD) enzim aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (59). Ayrıca PCOS'lu kadınlarda hem 17 α -hidroksilaz, hem de 17 α -20 liyaz aktiviteleri teka hücrelerinde artmıştır (57, 62). Böylece ovaryan androjen sekresyonunun artmasının sebebi sitP450c-17 α 'nın anormal regülasyonuna bağlanmıştır.

PCOS'lu hastalarda dominant folikül seçimi bozulmuştur. FSH aktivitesinin IGF gibi intraovaryan inhibitörleri küçük foliküllerin granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin bozulmasından sorumlu olabilir. Aromataz aktivitesinin düşük ya da hiç olmamasından dolayı foliküller, androjenin hakim olduğu ortamda matürasyon arrestine uğrarlar (69).

Artan androjenler periferik dokularda östrojene dönüşür, kan östrojen düzeyi yükselir. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'ya duyarlılığı artarak LH'nin pulsatil salınımı artar, FSH salınımı negatif feedback etki ile azalır (70).

İntraovaryan faktörler: Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Serbest E2 ve A'nun periferik dönüşümü ile ortaya çıkan östronun (E₁) negatif feedback etkisi ile FSH düzeyleri baskılanır. PCOS'lularda FSH'nin tümüyle suprese olmaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaya devam eder fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar.

Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile A ve T sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (71).

Genetik faktörler: PCOS' ta ailesel bir eğilimin olduğu kabul edilmiştir. Fakat genetik temeli henüz tartışmalıdır. PCOS genetiğinin çalışılmasında zorluklar vardır; tanı kriterlerindeki farklılıklar, erkek fenotipinin tam olarak tanımlanmamış olması ve reproduktif yaş süresince ortaya çıkması çalışmalarda güçlük oluşturmaktadır. Çevresel faktörler ve bu hastalığa neden olan az sayıdaki genler etkileşmektedir. Tespit edilen genler arasında steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP11A, CYP19, CYP17), insülin sekresyonu ve etkisindeki genler (VNTR, insülin reseptör geni ve glikojen sentetaz geni dahil olmak üzere insülin genleri) ve follistatini kodlayan genler yer almaktadır (72).

Tanı Kriterleri

1990 yılında National Institutes of Health (NIH) and National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) konsensus konferansında PCOS'nun original tanı kriterleri belirtilmiş, ovulatuvar disfonksiyonla birlikte klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin ortaya konulmasının ve hiperandrojenizmle seyreden diğer hastalıkların dışlanması gerektiği öne sürülmüştür (73).

European Society of Human Reproduction and Embryology'nin (ESHRE) 2003 Madrid toplantısında bu konu geniş olarak tartışılmıştır. Düzeltilebilir tanı kriterleri ile; PCOS çalışma grubunun konsensus raporuna göre PCOS'nun bir ovarian disfonksiyon sendromu olduğu ve kardinal bulgularının hiperandrojenemi ve polikistik over görünümü olduğu belirtilmiştir (74). Klinik manifestasyonlarının ise menstrüel bozukluklar, androjen artışı ve obezite olduğu rapor edilen konferansta PCOS'un tek bir tanı koydurucu kriterinin olmadığı ve ancak PCOS'nu taklit eden hastalıkların dışlanması suretiyle tanınabileceği sonucuna varılmıştır (74) (Tablo-4).

Tablo–4: Polikistik over sendromu tanı kriterleri.

<p>1990 NIH tanı kriterleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovülasyon ve2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo–anovülasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.</p>

Hikaye ve Fizik Muayene:

PCOS, irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite, infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon, ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (54, 61, 69, 75–77). Menstruel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore veya amenore şeklinde görülür. Buna rağmen %20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken %30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelmektedir.

Yağlı cilt ve akne, androjen fazlalığının önemli özelliklerindedir. Ancak hirsutizm PCOS'ta androjen yüksekliği açısından en önemli özelliktir. Obez kadınlarda daha sık görülür. PCOS olgularında obezite %50–70 oranında görülebilmekle beraber tanısız bir değere sahip değildir. Hastaların %30–50'si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf olmalarına rağmen bunlardaki İR sağlıklı, düzenli adet gören aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (78). PCOS'undaki obezite android tipte obezitedir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur (79). PCOS'lu hastaların önemli bir kısmında infertilite mevcuttur. PCOS'taki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalarda hiperinsülinemi, yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu

bildirilmektedir (80). Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı spontan abortus oranı yüksektir.

Pelvik USG:

Polikistik over (PCO) morfolojisi, bir overde 12 veya daha fazla 2–9mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm^3 'ün üzerinde olmasıdır (Şekil 1, 2). Ovaryan stromanın dansitesi artmıştır. PCOS tanısı için ultrasonografik olarak PCO morfolojisinin gösterilmesi gerekli değildir. Çünkü sağlıklı kadınların %20' sinde PCO morfolojisi olmakla birlikte bunların çok azında hiperandrojenemi bulguları vardır. Ayrıca PCOS' lu kadınların %80–100'ü PCO morfolojisine sahip iken idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemiyle seyreden hastalığı olan kadınların çoğunda da PCO morfolojisi olabilir (54, 81).



Şekil-1: Vaginal sonografi ile PCO görünümü.



Şekil-2: Abdominal sonografi ile PCO görünümü.

Hormon Profili:

PCOS temelde klinik bir tanıdır ve az sayıda laboratuvar tahlili gerektirir. Tedavi öncesi yapılacak testlerle PCOS benzeri semptomlar veren bazı hastalıkların ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PCOS'ta serum tT, DHEA-S ve 17-OHP ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir.

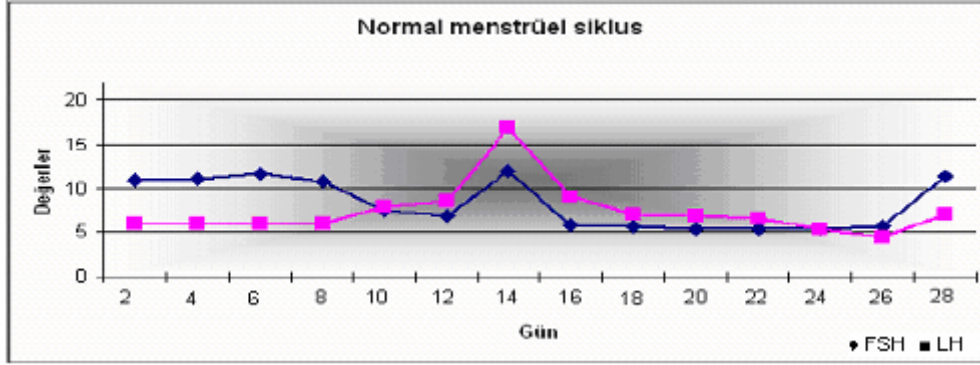
T ve DHEA-S ölçümlerinin primer nedeni androjen üreten ovaryan veya adrenal bez kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (82). Bu açıdan en iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur. 150 ng/dl'nin altındaki T değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT'nin 60 ng/dl'nin üzerinde olması PCOS tanısında anlamlıdır. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir.

SHBG ve plazma sT seviyeleri de faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG'ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PCOS'ta biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağı da iddia edilmiştir. Fakat sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir.

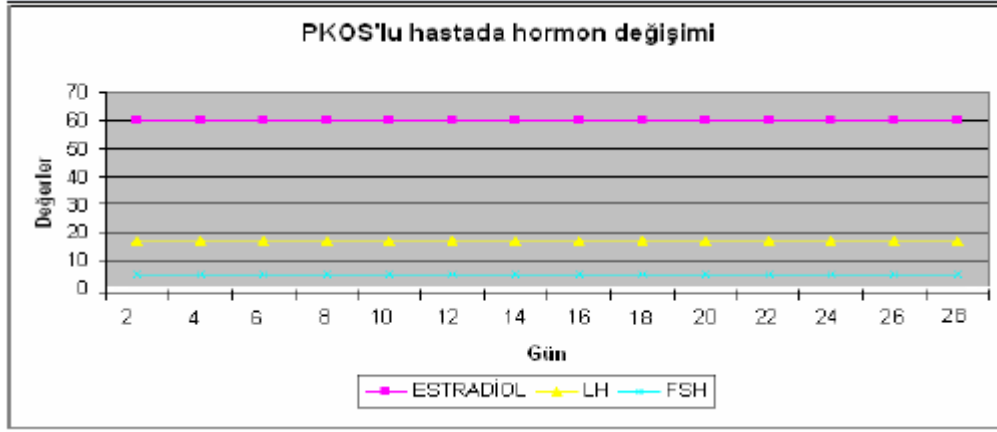
Androstenedion tanı açısından total T'ye benzer özelliktedir. Ancak PCOS tanısında A kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. A, overler ve adrenal bez tarafından sekrete edilen bir androjendir. SHBG'ye bağlanmadığı için tahmini total serbest androjen sekresyonunu yansıtır (83). Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21-hidroksilaz eksikliği olan non-klasik konjenital adrenal hiperplaziyi (KAH) ekarte etmek için 17-OHP düzeyi değerlendirilmelidir. Sonuç 3 ng/ml'nin altında ise non-klasik KAH güvenilir şekilde ekarte edilir (84). PCOS'lu kadınlarda %35'e varan oranlarda prolaktin (PRL) yüksekliği vardır.

PCOS'lu hastalarda FSH normal ya da düşük, LH tonik olarak yüksektir. LH değerleri PCOS'lu kadınlarda ortalama %40 oranında yüksektir (83). Özellikle zayıf PCOS'lu hastalarda LH/FSH oranı ikiden büyük olup obezlerde ise bu oran normaldir.

Serum LH konsantrasyonlarının artmış olması patognomik olmasına karşın, bu tanı için gerekli değildir. LH/FSH oranı daha yararlı bir parametre olarak kullanılmaktadır (74). Ancak son alınan konsensus kararına göre LH ve FSH düzeyleri ve oranı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (74). Tropik hormonların salınım ritminde bozulma vardır (Şekil 3, 4).



Şekil-3: Normal menstrüel siklus tropik hormon dalgalanmaları.



Şekil-4: PCOS'lu olgularda hormon değişimi.

PCOS'un Uzun Dönem Sonuçları

- Obezite (abdominal obezite) (85)
- Diabetes mellitus (86)
- Hipertansiyon (86)
- Endometrium karsinomu (karşılanmamış östrojene bağlı) (87)
- Koroner arter hastalığı ve lipid profilinde anormallikler (86, 88)
- Endotel fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı komplikasyonlar (89)

PCOS'lu kadınların %80'ninden fazlasının puberteden önceki dönemde obez oldukları kaydedilmiştir. Pek çok çalışma, obezitenin artmış androjen üretimi ve amenore ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu gözlemler, obezitenin, PCOS'un patogeneğinde rol oynadığı tartışmasına yol açmıştır. Fakat PCOS' lu kadınların sadece %35–60'ı obezdir ve tüm obez kadınlarda hormonal bozukluk gözlenmemektedir. Obezitenin kronik hiperandrojenik anovulasyonda oynadığı rolü açıklayabilmek için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. İlk olarak, androjenin östrojene artmış aromatzasyonundan ve azalmış SHBG'den dolayı, obezite, gonadal steroidlerin feed–back etkilerinde değişikliklerine yol açabilir. Bu değişiklikler kronik östrojen feed–back etkisiyle düzensiz gonadotropin salınımına ve anovulasyona yol açıp androjen üretimini artırarak PCOS gelişimine katkıda bulunabilir. İkinci olarak, ventromedial hipotalamustaki beslenme merkezini ve bu alanla yakın anatomik ilişkisi olan GnRH salgılayan arkuat nükleusu kapsayan santral lezyonlar gibi nöroendokrin bozukluklar PCOS ve obezite ilişkisini açıklayabilir. PCOS'lu obez olmayan kadınlar obez olanlara göre daha az derecede hiperinsülinemiktir. Üçüncü olarak, obezite, androjenlerle ilişkili kilo alımı veya enerji tüketiminde azalma gibi metabolik değişikliklerin sonucu olabilir.

Sonuç olarak, obezite, kesin olarak bilinmeyen bir mekanizma ile PCOS'da hormonal bozukluklara katkıda bulunmaktadır. Obez PCOS'lu hastalarda kilo vermek en başta düşünülmesi gereken basit tedavi yaklaşımlarından biridir. Ağırlığın %15 kaybı ile androjen düzeyleri azalır ve ovulasyon normale dönebilir. Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişikliğe neden olmakta ve kilo kaybı ile bu değişiklikler düzelebilmektedir:

- 1) Periferde androjenlerin östrojenlere aromatzasyonunda artış
- 2) Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma
- 3) Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyarıcı insülin düzeyinde artış

Metabolik Sendrom

Tanım

Metabolik sendrom, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci ile karakterize, sık rastlanan bir tablodur. Obezite ve insülin direnci MS ile eş anlamlı olmasalar bile adipozit fizyolojisi ve karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklardan dolayı MS ile ayrılmaz özellikler taşırlar. Metabolik sendrom bileşenleri arasındaki ilişkiyi açıklamanın güçlüğüne rağmen, bu hastalarda tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu iyi bilinmektedir (90).

Epidemiyoloji

Önemli bir halk sağlığı problemi olan MS'un prevalansı dünyada obezitenin artışı ve sedanter yaşamın katkısı ile giderek artmakta ve bu durum özellikle tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın sıklığını artırmaktadır (91). Dünyanın çeşitli yerlerinde yapılan çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 7.9–43.6, kadınlarda ise % 7–56.7 gibi çok değişik oranlarda bildirilmiştir. Türkiye’de yapılan sınırlı ve bölgesel çalışmalarda MS sıklığı erkeklerde % 23.7–27, kadınlarda % 8.6–39.1 oranlarında tespit edilmiştir (92). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde MS görülme sıklığı, erkeklerde 40–49 yaş grubunda % 44, kadınlarda 60–69 yaş grubunda % 56 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır (93). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından planlanan ve Türkiye’nin 7 bölgesinde 22 ilde 7148 kişinin katıldığı çalışmada MS sıklığı erkeklerde %34.9, kadınlarda %40.1 bulunmuştur. MS sıklığı 50–59 yaş grubunda %48.4, 60–69 yaş grubunda % 43 olarak tespit edilmiştir. Bölgelere göre değerlendirildiğinde ise en yüksek oranlar İç Anadolu (%41,2) ve Akdeniz (%38) bölgelerinde saptanmış, yerleşim yerlerine göre fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İllere göre en yüksek oran ise %49.1 ile Konya’da tespit edilmiştir.

Metabolik sendrom patogenezi ve risk faktörleri

Metabolik sendrom gelişiminde genetik faktörler

Metabolik sendrom, insülin direnci, dislipidemi, santral obezite ve hipertansiyon gibi çeşitli bileşenleri içerir. Bu farklı klinik durumlar hastalık oluşumundaki farklı birkaç metabolik yoldaki bozukluktan kaynaklanır. Bu nedenle çoklu genetik sebepler metabolik sendromun patogenezi ve progresyonundan sorumlu olabilir. Ancak insan genomunda geçen on yılda belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen MS prevelansındaki belirgin artış, genetik yatkınlığın yanı sıra güçlü bir gen-çevre ilişkisini düşündürmektedir. Beslenmenin MS gelişiminde önemli bir rol oynadığına dair güçlü deliller vardır. Gerçekten de obezite MS gelişiminde anahtar rol oynayan etyolojik bir faktördür. Hastalığın genetik komponentini tespit etmek için yapılan çalışmalarda prevelans açısından ırklar arasında oldukça belirgin farklılıklar bulunmuştur (94). Yapılan bir çalışmada ailesel geçiş ile açlık plazma glukozu, insülin, TG ve HDL seviyeleri arasında ilişki ortaya konulmuştur (95). Obezite, glukoz intoleransı ve HDL düşüklüğü monozigot ikizler arasında dizigot ikizler arasında olandan daha sıklıkla paralellik gösterir (96). Genetik olarak MS genleri ile donatılmış kişilerde, klinik bulguların ortaya çıkmasında çevresel etkenler son derece önemlidir (94).

Metabolik sendrom gelişiminde obezite

Obezitenin metabolik sendrom gelişiminde anahtar bir rol oynadığı gösterilmiştir. Adipoz doku glukoz homeostazı ve yağ asitleri üzerinden, insülin direnci ve metabolik sendrom gelişimine neden olur (97). Aşırı yağ dokusu ve enerji depolanması periferik dokularda TG depolanmasını artırır, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını azaltır; insülin direncine neden olur. Ayrıca yağ dokusu başta glukoz ve yağ metabolizması üzerine etkili, insülin sentezini etkileyen ve insülin direncine neden olan adipositokin olarak da bilinen pek çok hormon ve TNF- α , interlökin (IL)-6 ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) gibi prokoagülan maddeler salgılar (98).

Bazı genler çizgili kaslarda insülin etkisini bozarlar. Periferik dokularda gelişen insülin direnci sonucu hiperinsülinemi gelişir. Obez hastalarda insülin

etkisinde ve hücre içi hareketinde belirgin defektler saptanmıştır. Bu defektler primer olarak postreseptör insülin direncini de gösterir (99).

Adiponektin

Adiponektin, yağ dokusundan sekrete edilen, obezite ve insülin direncinde düzeyi azalan bir proteindir. Karbonhidrat intoleransı, tip 2 DM ve iskemik kalp hastalığında da serum adiponektin düzeyleri düşük bulunmuştur. Adiponektin insülinin KC'de etkisini arttırıp glukoz yapımını azaltır, insülin duyarlılığını arttırır. İskelet kasında TG düzeyini azaltır; antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri vardır. Damar duvarında monosit–makrofaj migrasyonunu ve köpük hücre dönüşümünü azaltır. Plazma adiponektin düzeyleri, plazma glukozu, insülin, VKI ve TG ile ters, HDL ve insülin duyarlılığı ile doğru orantılıdır (100,101).

Leptin

Obezlerde leptin düzeyleri artar. Leptin hepatositlerde insülin etkisini inhibe eder ve glukoneogenezi arttırır (99). Leptinin etkileştiği, biri membrana bağlı olan ve sitoplazmik uzantısı bulunan, diğeri ise çözünebilir, membrana bağlı olmayan ve sitoplazmik uzantısı olmayan olmak üzere iki farklı reseptör tipi bulunmuştur. Metabolik sendromu olmayan kişilerde leptinin daha çok çözünebilir reseptörü ile bağlı olarak plazmada bulunduğu, MS'lu kişilerde ise çözünebilir reseptörlerin azaldığı ve serbest leptinin plazma düzeyinin yükseldiği ve buna karşın leptinin santral etkilerinin zayıfladığı söylenebilir. İnsülin direnci indeksleri ile çözünebilir leptin reseptörü arasında negatif korelasyon vardır. Bu bulgular eşliğinde MS'lu kişilerde insülin direncine benzer şekilde selektif leptin direncinden de söz edilebilir (102).

Rezistin

Özellikle beyaz yağ dokusunun bir ürünü olup, kahverengi yağ dokusundan oldukça az salgılanır. Genetik olarak obez olan veya beslenme ile obez hale getirilen farelerde plazma rezistin düzeyinin arttığı saptanmıştır (103). İnsanlarda yapılan çalışmaların sonuçları ise rezistin ile insülin direnci ilişkisinin umulduğu gibi sabit bir bulgu olmadığını ortaya koymuştur. Bu konu ile ilgili daha çok çalışma yapılması gereksinimi vardır (104).

Sonuç olarak metabolik sendrom, patogenezinde çok sayıda faktörün rol oynadığı kompleks bir bozukluktur. Obezite ve hiperinsülineminin primer etken mi, yoksa insülin direncine sekonder olarak mı ortaya çıktığı hala netlik kazanmamıştır. İster başlatıcı bir neden olsun, isterse sekonder insülin direncine bağlı gelişsin, lipolitik aktivitesi ve salgıladığı adipositokinler aracılığı ile metabolik sendrom gelişiminde ve sonuçlarının ortaya çıkmasında özellikle abdominal obezitenin önemli etkileri vardır (104).

Metabolik sendrom gelişiminde insülin direnci

Metabolik sendrom ilk tanımlandığından beri patogenezindeki birliktelikten olsa gerek her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma “İnsülin rezistans sendromu” denmesine de neden olmuştur. İnsülin direnci başta tip 2 DM olmak üzere tip 1 DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Beslenme bozukluğu ve aktivite azlığı gibi çevresel faktörler de periferik insülin direncinin gelişiminde etkilidirler (105).

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına beklenen yanıtta daha zayıf biyolojik yanıt alınmasıdır (68). İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 DM patogenezinde önemlidir. İnsülin direncinde, bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden birisi de artmış plazma SYA konsantrasyonudur. SYA karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. Fakat SYA'ların insülin direnci oluşumundaki rolü bundan daha karmaşık mekanizmaları da içerir.

Metabolik sendrom tanı kriterleri

Metabolik sendrom tanısı için kullanılan çeşitli tanı kriterleri vardır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün MS tanı kriterleri içerisinde insülin direnci yer almasına karşın (Tablo 5), Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) 2001 Yetişkin Tedavi Paneli (ATP) III, insülin direncini içermeyen ancak daha sıkı metabolik eşik değerleri hedefleyen tanı kriterleri kullanmıştır (Tablo 6). Son olarak ise Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2005 metabolik sendrom kongresinde MS için tanı kriterleri önermiştir (99) (Tablo 7).

Tablo–5: WHO (Dünya sağlık örgütü) MS tanı kriterleri–1999.

<p>Aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none">– İnsülin direnci– Bozulmuş glukoz toleransı– Aşık DM <p>ve</p> <p>Aşağıdakilerden en az ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">– Hipertansiyon (>140/90 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)– Santral obezite (VKI \geq 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte 0.90, kadında 0.85)– Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg)– Dislipidemi (TG >150 mg/dL veya HDL Erkek <35 mg/dL, Kadın <39mg/dl)
--

Tablo–6: NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri–2001.

<p>Asağıdakilerden en az üçü:</p> <ul style="list-style-type: none">– Santral obezite (Bel çevresi: Erkek >102 cm, Kadın >88 cm)– Hipertrigliseridemi (TG \geq150 mg/dL)– Düşük HDL (Erkek <40 md/dL, Kadın<50 mg/dL)– Hipertansiyon (KB \geq130/85mmHg)– Hiperglisemi (Açlık kan glukozu \geq 110 mg/dL)
--

Tablo–7: IDF Metabolik sendrom tanı kriterleri–2005.

<p>Santral obezite (Bel çevresi: Erkek >94 cm, Kadın >80 cm)</p> <p>İlaveten aşağıdakilerden ikisi:</p> <ul style="list-style-type: none">– Hipertrigliseridemi (TG \geq 150 mg/dL veya TG düşürücü tedavi alıyor olmak)– Düşük HDL (Erkek <40 md/dL, Kadın <50 mg/dL veya HDL yükseltici tedavi alıyor olmak)– Hipertansiyon (KB \geq 130/85 mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)– Hiperglisemi (AKŞ \geq 100 mg/dL veya önceden Tip 2 DM tanısı almış olmak)
--

Metabolik Sendrom Uzun Dönem Sonuçları:

Bir çok araştırmada metabolik sendrom tanısı almış hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir. Metabolik sendrom hastaları 3–3.5 kat artmış kardiyovasküler riske sahiptirler. Klasik MS kriterleri içine dahil olmasa bile C–reaktif protein (CRP) yüksekliği de metabolik sendrom hastalarında artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesidir (70). Obezite kardiyak yapı ve fonksiyon anomalilerine neden olur. Bu anomaliler obezitenin süresi ve derecesi ile ilişkilidir. Obez hastalarda total kan volümü artar ve periferik vasküler direnç düşer. Ventrikül doluş basıncı artar ve duvar stresini artırır, sonuçta sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon gelişir.

Metabolik Sendrom ve Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere böbrek ve beyin damar hastalıkları için major bir risk faktörüdür. Esansiyel hipertansiyon tüm hipertansiyon vakalarının %95’den fazlasından sorumludur (107). Hipertansiyonlu hastaların yaklaşık % 50’si insülin rezistan ve hiperinsülinemiktir (108, 109). Hipertansiyonun deneysel ve genetik modellerinde insülin direnci gösterilmiş olmasına karşın aradaki ilişki net olarak belli değildir. Hipertansif hastalarda glukoz, insülin ve lipoprotein metabolizma bozuklukları vardır ve bu patolojiler hipertansiyon patogenezi ve komplikasyonlarından da sorumludur (109).

Tüm dünyada, özellikle de endüstrileşmiş toplumlarda obezite ve hipertansiyon hızla artmaktadır. Hipertansif hastaların en az 1/3–2/3’ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır. Beden kütle indeksi arttıkça hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Beden kütle indeksi ile kan basıncı arasında ilişki tuz alımından bağımsızdır. 4,5 kg almak sistolik kan basıncını erkeklerde 4.4, kadınlarda 4.2 mmHg artırır. Obezite, tuz ve yüksek kalorili diyet kan basıncından bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Bazen sağ ventrikül hipertrofisine de yol açabilir. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir. Sıvı retansiyonunun insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyonlardaki değişimler,

sempatik sinir sistemi ve renin–angiotensin sistemi (RAS) aktivasyonu ve hipotalamo–hipofizer–adrenal aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir. Aşırı beslenme norepinefrin düzeylerini arttırır, sempatik aktivite artar. Yağ kitlesi arttıkça insülin direnci ve hiperinsülinemi ortaya çıkar ve hipertansiyon gözlenme olasılığı artar. Hiperinsülineminin hangi mekanizmalarla hipertansiyona yol açtığı tablo–8’de özetlenmiştir. Kilo artışına bağlı kan basıncı artışının kardiyak debi ile orantılı olmadığı gösterilmiştir ve bu değisiklikler sempatik aktivite artışına bağlıdır. Strese karşı bozulmuş sistemik vasodilatasyon yanıtı obezite ve hipertansiyon arasındaki bağlantıdan sorumlu olabilir. Stres anında insülin direnci yanında RAS aktivite artışı, endotel fonksiyon bozukluğu yapar ve proinflatuar sitokinlerin düzeyini arttırarak, vasodilatasyonu engelleyebilir. Strese karşı yanıt olarak gelişen deri ve kas vasodilatasyonun yetersiz olması obezitede gözlenen abartılı kan basıncı artışına katkıda bulunabilir (110).

Tablo–8: Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açabileceği mekanizmalar.

- Sempatik sinir sistemi etkinliği ve RAS aktivitesi artışı
- Böbreklerde Na⁺ / su geri emiliminde artış
- Tuza karşı vasküler pressör cevabın ve Angiotensin II’nin pressör cevabının artması
- Transmembran elektrolit transport değişiklikleri:
 - Na⁺ / K⁺–ATPaz etkinliği azalır
 - Na⁺ / H⁺ pompasının etkinliği artar
 - Ca²⁺–ATPaz etkinliği azalır
- Büyüme faktörlerinin stimülasyonu
- Vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması
- Endotelin sekresyonunun artması

Metabolik Sendrom ve Koroner Arter Hastalığı

Metabolik sendromun koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmiş olup, koroner arter hastası olan kişilerin yarısından fazlası aynı zamanda metabolik sendrom tanısı almaktadır. Botnia çalışmasında metabolik sendromlu hastalarda, koroner

arter hastalığı riski 3 kat, kardiyovasküler ölüm riski ise 5 kat artmıştır (111). Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ve obezitenin koroner arter hastalığı ile ilişkisi, artmış koroner arter kalsiyum miktarı ve istirahat EKG değişiklikleri ile de gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda diyabetik olmayan metabolik sendrom hastaları da koroner arter hastalığı adayı sayılmış ve bu nedenle MS hastalarında da hedeflenen LDL kolesterol <100mg/dL olarak belirlenmiştir. Metabolik sendrom hastalarında KAH prevalansı %50–60 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada metabolik sendromun farklı parametrelerinin KAH riskine katkısının benzer olmayıp bazı farklılıklar taşıdığı gösterilmiştir. Hipertansiyon, düşük HDL ve DM koroner arter hastalığı prevalansını artırırken, TG yüksekliği, bel çevresi ve bozulmuş açlık glukozu KAH prevalansını etkilememiştir (112, 113).

Sonuç olarak metabolik sendrom multifaktöryel bir hastalık olup bu hastalarda koroner arter hastalığı riskini minimal düzeye indirmek için yaşam şekli değişiklikleri ve bazı farmakolojik ajanlarla tedavi uygun bir yaklaşım olabilir (111).

Metabolik Sendrom ve Kalp Yetmezliği

Obezite, tip 2 DM ve metabolik sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (114). Yapılan bir çalışmada da abdominal obezitenin yaşlı hastalarda kalp yetmezliği riskini artırdığı gösterilmiştir (115). Morbid obez 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin kalp yetmezliği bulguları gösterdiği ve kalp yetersizliği olasılığının obezite süresi ile arttığı gösterilmiştir. Yirmi ve 25 yıllık obezite süresi sonunda kalp yetersizliği olasılığı sırasıyla %66 ve %93 olarak gösterilmiştir. İnsülin direncinin hangi mekanizmalarla kalp yetmezliğine neden olduğu tartışmalıdır. Glikozilasyon ve glikozilasyon ürünlerindeki aşırı artış, sodyum retansiyonu, sempatik sistemin aşırı aktivasyonu ve artmış anjiyotensin II cevabı bozulmuş kardiyak fonksiyonlardan sorumlu olabilir. Ayrıca, TNF- α , IL-6 ve düşük adiponektin düzeyi gibi hormonal nedenler de insülin direncinde, kardiyak disfonksiyona sebep olabilir (116).

Metabolik Sendrom ve Dislipidemi

Dislipidemi kardiyovasküler hastalıklarla yakından ilişkili olup dikkatle takip ve tedavi edilmelidir. Trigliserid seviyesi için 150 mg/dL, MS için sınır değerdir. Bu sınır değer HDL için ATP III de erkeklerde 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL olarak bildirilmiştir. Metabolik sendrom için total kolesterol veya LDL değerleri kriter olarak kullanılmaz (112). Metabolik sendromlu hastalar, hipertrigliseridemi, apoB düzeylerinde ve küçük yoğun LDL düzeylerinde artış, özellikle HDL-2 fraksiyonunda olmak üzere HDL kolesterol düzeylerinde düşüklük ile karakterize özel bir dislipidemi gösterirler. Hepatik VLDL, TG ve VLDL apoB çıkışında artış gibi obezitenin sekonder etkileri yanında, hepatik lipaz sentezinin artışı, kolesterol ester transfer proteininin olağan etkileri ile ortaya çıkan birçok lipoprotein anomalisi, aterojenik dislipidemiye neden olur (90). Aterojenik dislipidemide temel bozukluk, apoB içeren lipoproteinlerin dolaşıma verilmesindeki artıştır (117). Bu lipoproteinlerin aşırı üretilmesindeki asıl neden ise yüksek miktarlarda SYA'lerinin karaciğere ulaşmasıdır. İnsülin direnci varlığında, yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz. Bu nedenle yağ dokusundan SYA çıkışında artış olur. Karaciğere gelen SYA'leri ya mitokondri içine girerek okside olurlar ya da trigliseride reesterifiye edilerek VLDL yapımının artmasına neden olurlar (107). Birçok obez hastada, aşırı VLDL üretimine rağmen hipertrigliseridemi görülmemektedir (118). Aşırı TG yüksekliği varsa olasılıkla, genetik bir defekt gibi, ikinci bir neden daha vardır. Obezite mutlaka hipertrigliseridemiye neden olmuyorsa da hipertrigliseridemisi olan hastaların çoğu obezdir. Dolaşımdaki aşırı trigliseridler diğer lipoproteinleri de etkiler. Hipertrigliseridemi, iki yolla HDL'yi düşürür. Birincisi, LPL aktivitesinin azalmasına bağlı olarak lipolizdeki bozulmadır. Lipoliz sırasında ortaya çıkan kalıntılar, HDL'nin olgunlaşmasını sağlamaktadır. Lipoliz azalınca HDL'nin oluşumu için gerekli yüzey kalıntıları da azalacaktır. İkinci neden ise VLDL ve HDL arasında kolesterol esteri ve trigliseridlerin transportunun kolesterol ester transfer protein (CETP) aracılığı ile artışıdır. Trigliseridden zengin lipoproteinlerden, CETP aracılığı ile HDL'ye transfer olan trigliseridler, HDL'nin trigliserid içeriğini artırır. Trigliseridden

zengin HDL, hepatik lipaz aktivitesini artırarak daha çok hidrolize edilir. Obez kişilerde hepatik lipaz aktivitesi de artmıştır (119). Hepatik lipazın primer hedefi lipoproteinlerdeki fosfolipidlerdir. Aktivitesinde artış olduğunda HDL yüzeyindeki fosfolipidleri yıkarak HDL'nin çapını küçültür ve HDL düzeylerini düşürür.

Metabolik Sendrom ve Diyabet

Tip 2 diyabet, insülinin etkinliğinde bozulma veya insülin salınımında bir defekt ya da her ikisinin birlikteliği ile karakterize bir hastalıktır. Tip 2 DM en sık karşılaşılan endokrin bozukluklardan biridir ve gelişmiş ülkelerin çoğunda % 5–10 oranında görüldüğü bildirilmektedir (120). Yurdumuzda yapılan en geniş diyabet yaygınlığı çalışması olan TURDEP çalışması; 540 merkezde taranan 20 yaş üzeri 24,788 olguyu kapsamaktadır. Çalışma sonuçlarına göre, Türkiye'de Tip 2 DM yaygınlığı %7.2'dir (121).

Diyabet gelişiminde vücut yağ oranında artışın önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, aile çalışmaları ile güçlü genetik temellerin bulunduğu da net olarak gösterilmiştir. VKI 40 kg/m²'nin üzerinde olan aşırı obez olguların sadece % 30–50'si hayat boyu diyabet olacaktır (120).

Plazma glukozunda, normal değerler üzerindeki artış, tipik olarak metabolik sendromun ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Plazma glukoz seviyelerindeki artışlar değişik şekillerde karşımıza çıkabilir. Bunların en hafif formu glukoz tolerans bozukluğudur (IGT). Bu anormallik, açlık plazma glukozu normal olan kişilerde oral glukoz tolerans testi ile saptanır. Karşılaşılabileceğimiz bir diğer anormallik bozulmuş açlık glukozu (BAG)'dur. Bozulmuş açlık glukozu olanlarda açlık plazma glukozu 100–125 mg/dL aralığındadır. Diyabetes mellitus tanısı ise açlık kan şekeri 126 mg/dL üzeri veya 75 gr oral glukoz testinin ikinci saatinde 200 mg/dL veya üzerinde olduğunda konulmalıdır. Diyabetteki yüksek plazma glukoz düzeyleri makro ve mikrovasküler komplikasyonların en önemli nedenidir. Diğer yandan IGT ve BAG gibi daha düşük plazma glukozuna neden olan olaylar da kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleridir (122). Bu prediyabetik dönemin özelliği insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığıdır. Glukoz tolerans bozukluğu saptanan olguların % 30'unda 10 yıl içerisinde aşikar

diyabet geliştiği gözlenmiştir (123). Metabolik sendromun bileşenlerinin görölme sıklığı yaşla birlikte artar. Bileşenlerden birinin görölmesi diğer bileşenlerinde ortaya çıkma olasılığını artırır. Glukoz tolerans bozukluğunda MS'un diğer komponentleri normalden 2 kat daha sık görölür. Metabolik sendromun patogenezinde yer alan mekanizmaların insülin direncine dayandığı ve bunların tip 2 DM gelişimine yol açan mekanizmalarla önemli bir benzerlik içerdiği görölmektedir. Glukoz tolerans bozukluğu, bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 DM metabolik sendromun değişmez bileşenleri olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom tedavisinin hedefleri tip 2 DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmak zorundadır. Her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürölmesi ile olasıdır (120).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlatıldı. Mart 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran geçmişlerinde GDM ile komplike gebeliği olan kadınlar çalışmaya davet edildiler. Çalışmaya katılmayı kabul eden kadınlardan yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Çalışmaya gebelikleri GDM ile komplike olmuş 27 kadın (Grup I) alındı. Gebelikleri sorunsuz seyretmiş olan 30 kadın (Grup II) kontrol grubunu oluşturdu. Şu durumlardan herhangi biri bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı:

- Sekonder hipertansiyonu olan hastalar
- Cushing sendromu
- Addison hastalığı
- Çoğul gebelikler
- Konjenital adrenal hiperplazi
- Androjen üreten tümörler

Çalışmaya alınan kadınların yaşları kaydedildi. Hipertansiyon, diabet, koroner arter hastalığı ve diğer kronik hastalıklar yönünden kişisel ve aile hikayeleri alındı. Boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçüldü ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Boy ve kilo ölçümleri ayakkabılar ve ağırlık yapabilecek kıyafetler çıkarılarak ölçüldü. Bel çevresi mezura ile iliak kanat umbilikus hizasından kemer varsa gevşetilerek hafifçe nefes verilip karın içeri çekildiğinde ölçüldü.

Sistolik ve diastolik kan basınçları en az 30 dakikalık istirahati takiben sağ koldan uygun kalınlıkta manşon ile ölçüldü. Daha önce hipertansiyon öyküsü olmayan ancak kan basıncı yüksek çıkan kadınlarda 10 dakika dinlendikten sonra tekrar ölçüm yapıldı ve ikinci ölçüm kaydedildi. Systolik

hipertansiyon; ≥ 130 mmHg, diastolik hipertansiyon; ≥ 85 mmHg olarak kabul edildi. Kan basıncı 130/85 mmHg üzerinde olmamakla beraber antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak tanımlandı.

Hastaların hormonal ve metabolik incelemeleri düzenli adet gören hastalarda siklusun 2–5. günlerinde, oligomenoreik hastalarda ise siklusun herhangi bir gününde, ancak özellikle ultrasonografide 10 mm'nin üzerinde bir folikül olmadığı teyid edilerek yapıldı. Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar TVUSG ile PCO morfolojisi açısından değerlendirildi. PCO morfolojisi; bir overde 12 veya daha fazla 2–9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm^3 ' ün üzerinde olması olarak kabul edildi.

Tüm kadınlardan en az 8 saatlik bir açlık dönemini takiben alınan venöz kan örneklerinde hemogram, biyokimyasal parametreler, lipid profili, açlık insülini, hormon profili, idrar örneklerinde ise kreatin ve mikroalbümin çalışıldı.

Hiperinsülinemi için eşik değer 15 IU/MI olarak alınmıştır. Çalışmada insülin direnci tespiti için HOMA (açlık insülin ($\mu\text{ü/ml}$) \times açlık glukoz/22,5) fomülünden yararlanıldı. Türkiye'de insülin direncinin tespiti için Gökçel ve ark.'nın (124) yaptıkları çalışmada tanımlanan median HOMA değeri esas alındı ve HOMA $> 2,24$ IR olarak kabul edildi.

Serbest androjen indexi (FAI); total testosteron (nmol/lt) $\times 100$ / SHBG (nmol/lt) formülü ile hesaplandı.

Mikroalbüminüri düzeyi; spot idrarda mikroalbümin $\times 100$ /kreatin formülü ile hesaplandı. Spot idrarda mikroalbüminüri düzeyinin >30 mg/gün olması anlamlı olarak kabul edildi.

İki gruptaki olgular aşağıdaki parametreler açısından karşılaştırıldı:

- Demografik özellikler
- Ailede DM, HT ve KAH öyküsü
- Sigara içimi
- Hirsutizm, akne, oligomenore, PCO görünümü
- Doğum şekli,
- Sezaryen doğum endikasyonu (akut fetal distres, ilerlemeyen eylem,vb.)

- Fetal doğum ağırlığı, apgar skoru
- Neonatal sonuçlar
- Gebelik öncesi boy, kilo, BMI
- Gebelikte alınan kilo
- Doğum sonrası kilo, BMI,
- Lipid ve hormon profili

PCOS tanımı için 2003 Rotterdam kriterleri, metabolik sendrom tanımı için IDF 2005 kriterleri kullanıldı.

İstatistiksel İncelemeler: İstatistiksel analizler için Statistics Package for Social Sciences programı (SPSS, Version 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanıldı. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren ölçümler için t–testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann–Whitney U–testi, oranların karşılaştırılmasında ki–kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama \pm SS (standart sapma) olarak bildirildi.

BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo–9’da verilmiştir. Ortalama yaş, gravida ve abortus GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksekken, parite ve yaşayan çocuk sayısı ortalamalarına göre gruplar arasında fark yoktu.

Tablo–9. Grupların demografik özellikleri

	GDM	KONTROL	P
Yaş	35.4 ± 6.2	31.7 ± 4.3	0.01 *
Gravida	2.7 ± 1.8	1.9 ± 1.2	0.03 **
Parite	2.0 ± 1.3	1.6 ± 0.9	0.15 **
Abortus	0.7 ± 1.0	0.3 ± 0.6	0.03 **
Yaşayan	1.9 ± 1.1	1.5 ± 0.7	0.14 **

* t– testi

** Mann–Whitney U testi

Ailede DM öyküsü GDM grubunda (%44) kontrol grubundan (%17) anlamlı olarak daha sıklı (p=0.02). Benzer şekilde ailede kronik HT veya koroner arter hastalığı öyküsü de GDM grubunda (%63) kontrol grubundan (%9) anlamlı olarak daha sıklı (p=0.01).

Birer hastada dislipidemi, koroner arter hastalığı, antifosfolipid sendromu, protrombin mutasyonu, iki hastada infertilite, üç hastada kronik HT ve dört hastada hipotiroidi GDM’e eşlik ediyordu. Eşlik eden hastalıklar GDM grubunda (%44) kontrol grubundan (%3.3) anlamlı olarak daha sıklı (p<0.001).

Sigara içenlerin sıklığı GDM grubuyla (%25.9) kontrol grubu (%23.3) arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu (p=0.82).

Hirsutizm, GDM grubunda %14.8, kontrol grubunda %10 sıklıkla mevcuttu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.58).

Benzer şekilde akne sıklığı açısından da, GDM grubu (%7.4) ile kontrol grubu (%10) arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.73$). Oligomenore de GDM (%11.1) ve kontrol (%13.3) gruplarında benzer sıklıkla gözlemlendi ($p=0.80$).

50 gram glukoz tarama testi sonucu ortalaması GDM grubunda ($183 + 5.9$ mg/dl), kontrol grubundan ($101 + 4.1$ mg/dl) anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). 50 gram tarama testleri GDM (25.3 ± 2.6) ve kontrol (24.6 ± 0.7) gruplarında benzer haftalarda yapılmıştı ($p=0.64$).

GDM grubunda gebelik öncesi kilo kontrol grubundan anlamlılığa yakın fazlaydı ($p=0.01$). Gebelik öncesi VKİ, GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Gebelikte alınan kilo açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.16$) (Tablo–10).

Tablo–10: Gruplarda gebelik öncesi kilo, VKİ ve gebelikte alınan kilo

	GDM	KONTROL	P
Gebelik öncesi kilo	65.7 ± 12.6	57.7 ± 8.1	0.01^*
Gebelik öncesi VKİ	$26,0 \pm 5.3$	21.0 ± 2.7	$<0.001^*$
Gebelikte alınan kilo	13.4 ± 7.7	16.4 ± 4.5	0.16^*

VKİ: Vücut kitle indeksi (kg/m^2)

* Mann–Whitney U testi

Doğumda ortalama gebelik haftası GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü; ancak yenidoğan ağırlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo–11). 1. ve 5. dakika apgar skorları ise GDM grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo–11).

Tablo–11: Grupların gebelik haftası, apgar skoru ve doğum kilosu

	GDM	KONTROL	P
Gebelik haftası	37.8 ± 1.7	39.2 ± 1.1	0.001*
Apgar 1. Dakika	8.3 ± 1.6	9.0 ± 0.0	0.01*
Apgar 5. Dakika	9.4 ± 1.3	10.0 ± 0.0	0.01*
Doğum kilosu (gram)	3257 ± 602	3513 ± 462	0.77**

* Mann–Whitney U testi

** t– test

Grupların doğum bilgileri Tablo 12’da gösterilmiştir. Doğum şekline göre gruplar karşılaştırıldığında, GDM grubunda sezaryen ile doğum oranı %51.9 iken, bu oran kontrol grubunda %56.7 olarak saptandı. Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.72). Gruplar arasında yenidoğan cinsiyeti açısından da anlamlı fark saptanmadı (p=0.69).

Tablo–12: Gruplarda doğum şekilleri ve yenidoğan cinsiyetleri.

	GDM (n=27)		KONTROL (n=30)		P*	
	N	%	n	%		
DOĞUM ŞEKLİ	NVD	13	48.1	13	43.3	0.72
	C/S	14	51.9	17	56.7	
BEBEK CİNSİYETİ	Kız	14	51.9	14	46.7	0.69
	Erkek	13	48.1	16	53.3	

* Ki–kare testi C/S: Sezaryen, NVD: Normal vajinal doğum.

Sezaryen endikasyonları Tablo 13’de gösterilmiştir. Gruplar arasında sezaryen endikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.6).

Tablo–13: Gruplarda sezaryen endikasyonları.

	GDM	KONTROL
Makat gelişi	2(%14.3)	2(%11.8)
İri bebek	1(%7.1)	2(%11.8)
Eski C/S	4(%28.6)	5(%29.4)
Elektif	2(%14.3)	5(%29.4)
AFD	3(%21.4)	0(%0)
CPD	1(%7.1)	1(%5.9)
İlerlemeyen eylem	1(%7.1)	1(%5.9)
Myomektomi	0(%0)	1(% 5.9)

Postpartum kontrol GDM grubunda ortalama 107 ± 18.1 haftada, kontrol grubunda ortalama 126 ± 18.9 haftada yapılmıştı (p=0.42).

GDM grubunda doğum sonrası boy, kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo–14).

Tablo–14: Gruplarda doğum sonrası boy, kilo, BMI, bel ve kalça çevresi.

	GDM	KONTROL	P
Boy (cm)	159 ± 6	162 ± 5	0.01**
Kilo (kg)	69.0 ± 11.5	62.0 ± 10.3	0.01*
VKi (kg/m²)	27.0 ± 4.7	23.0 ± 3.5	0.001*
Bel çevresi (cm)	82.0 ± 8.5	74.0 ± 7.5	<0.001*
Kalça çevresi (cm)	103.0 ± 8.1	98.0 ± 8.7	0.02*

* Mann–Whitney U testi

** t– testi

GDM grubunda ortalama arteriyel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo–15).

Tablo–15: Grupların ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri.

	GDM	KONTROL	P*
Sistolik KB (mmHg)	111 ± 17	101 ± 10	0.01
Diastolik KB (mmHg)	71 ± 11	64 ± 6	0.01

Mann–Whitney U testi

Overlerde PCO görünümüne GDM (3/27; %11.1) ve kontrol (3/30; %10.0) gruplarında benzer sıklıkla rastlandı (p=0.89).

GDM grubunda ortalama açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. HDL kolesterol düzeyleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo–16).

Tablo-16: Gruplarda açlık plazma glukozu ve lipid profili.

	GDM	KONTROL	P
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	97 ± 33	85 ± 9	0.09*
Kolesterol (mg/dl)	209 ± 40	169 ± 29	<0.001**
HDL (mg/dl)	52 ± 11	59 ± 23	0.12*
LDL (mg/dl)	128 ± 35	97 ± 19	<0.001**
VLDL (mg/dl)	29 ± 16	16 ± 12	0.004*
Trigliserit (mg/dl)	145 ± 80	83 ± 61	0.004*

HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL:Çok düşük dansiteli lipoprotein.

* Mann-Whitney U testi

** t- testi

DHEA-S, total testesteron ve serbest testesteron düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. GDM grubunda ortalama SHBG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, serbest androjen indeksi (FAI) ise daha yüksekti (Tablo 17).

Tablo–17: Gruplarda hormon profili.

	GDM	KONTROL	P
DHEA–S (µg/dl)	172 ± 66	162 ± 73	0.58**
Total Testosteron (nmol/lt)	0.55 ± 0.22	0.46 ± 0.22	0.14**
Serbest Testosteron (nmol/lt)	1.47 ± 0.82	1.08 ± 0.64	0.39**
SHBG (nmol/lt)	31.0 ± 0.3	56.9 ± 23.9	<0.001*
FAI	2.0 ± 1.1	1.1 ± 1.1	0.001*

DHEA–S:Dehidroepiandrosteron sülfat, SHBG:Seks hormonu bağlayan globulin, FAI:Serbest androjen indeksi.

* Mann–Whitney U testi

** t– testi

İdrar kreatin, mikroalbümin ve mikroalbüminüri düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo–18: Gruplarda idrarda kreatin ve mikroalbümin.

	GDM	KONTROL	P
İdrar Kreatin (mg/dl)	93 ± 53	113 ± 58	0.19**
Mikroalbümin (µg/ml)	13.7 ± 14.5	16.1 ± 15.3	0.15*
Mikroalbüminüri (mg/gün)	15.5 ± 14	14.1 ± 8.9	0.84*

* Mann–Whitney U testi

** t– testi

Hiperinsülinemi için eşik değeri 15 IU/mL olarak alındığında GDM grubunda 27 hastanın yedisinde (%25.9), kontrol grubundaki 30 hastanın ise dördünde (%13.3) hiperinsülinemi olduğu tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.24). Glukoz/insülin oranına açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.21).

Ortalama HOMA değeri GDM grubunda 3.2 ± 3.6 , kontrol grubunda 2.0 ± 2.2 olarak bulundu. HOMA için eşik değer 2.24 olarak alındığında GDM grubundaki 27 hastanın 13'ünde (%48.1), kontrol grubundaki 29 hastanın ise altısında (%20.6) IR olduğu tespit edildi. Aradaki bu farklılık ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$) (Tablo 19).

Tablo–19: Gruplarda açlık insülin, glukoz/insülin oranı ve HOMA.

	GDM		KONTROL		p
	n	%	n	%	
Açlık İnsülin>15IU/ML	7	25.9	4	13.8	0.21*
Glukoz/İnsülin≤4,5	4	14.8	4	13.8	0.60*
HOMA≥2,24	13	48.1	6	20.7	0.02*

HOMA: Homeostasis Model Değerlendirmesi

* Ki–Kare

IDF 2005 kriterlerine göre GDM grubunda bel çevresi, kan basıncı, AKŞ ve trigliserid düzeyleri kontrol grubuna göre daha sıklıkla eşik değerlerin üzerindeydi. HDL kolesterol düzeyi yüksekliği açısından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo–20).

Tablo–20: Gruplarda Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (IDF 2005).

	GDM		KONTROL		p
	n	%	n	%	
Bel çevresi(cm)	15	55.6	6	20	<i>0.006*</i>
Kan Basıncı(mmHg)	5	18.5	0	0	<i>0.01*</i>
HDL(mg/dl)	14	51.9	12	40	<i>0.37*</i>
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	8	29.6	2	6.7	<i>0.02*</i>
Trigliserit(mg/dl)	13	48.1	3	10	<i>0.002*</i>

Bel çevresi>80 cm, Kan Basıncı≥130/85mmHg, HDL(Düşük dansiteli lipoprotein)<50mg/dl, Açlık plazma glukozu≥100mg/dl, Trigliserid≥150mg/dl

* Mann–Whitney U testi

GDM grubunda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. Her iki grup arasında PCOS sıklığı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Öte yandan, GDM grubunda hiperandrojenizm bulguları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık gözlemlendi (Tablo–21).

Tablo–21: Gruplarda hiperandrojenizm, PCOS ve Metabolik Sendrom sıklığı.

	GDM		KONTROL		p
	n	%	N	%	
PCOS	3	11.1	3	10	<i>0.89*</i>
Metabolik Sendrom	10	37	1	3.3	<i>0.01*</i>
Hiperandrojenizm	18	66.7	8	26.7	<i>0.003*</i>

* Ki–kare

TARTIŞMA ve SONUÇ

Metabolik sendrom, santral obezite ve insulin direnci temelinde gelişen, beraberinde çoğu kez HT, hiperglisemi ve aterojenik dislipideminin de olduğu bir hastalıklar bütünüdür. Bununla birlikte metabolik sendromun gestasyonel diabetes mellitus, polikistik over sendromu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi gibi klinik durumlarla da ilişkili olduğu bilinmektedir (125–127). Sendromun komponentlerinin tek başlarına neden oldukları morbidite ve mortalite, sendromun üç ve daha fazla kriterinin birlikteliğiyle ciddi biçimde artmaktadır. Bu nedenle hem dünyada, hem de ülkemizde sıklığı giderek artan bu klinik kompleksin sebepleri, sonuçları ve önleme ve korunma yöntemleri ile ilgili birçok araştırma yapılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde son epidemiyolojik çalışmalara göre metabolik sendrom prevalansı %27 ile %56 arasında tahmin edilmektedir (128,129). Bu çalışmalar metabolik sendrom sıklığının özellikle kadınlarda giderek artmakta olduğuna dikkat çekmektedir. Türkiye'de yapılan METSAR çalışması verilerine göre 20 yaş üzeri erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı %35, TEKHARF kohortunun verilerine göre ise kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak belirlenmiştir (130, 131). Ayrıca NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı TEKHARF çalışmasının 10 yıllık değerlendirmelerinde metabolik sendrom sıklığının giderek arttığı da vurgulanmıştır (130). Yine aynı çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin dağılımı, DM ve bozulmuş açlık glukozu için %48.6, HT için %76.3, hipertrigliseridemi için %74.3, HDL düşüklüğü için %67.3 ve abdominal obezite için %84.4 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmada amacımız GDM ile komplike gebelik geçiren hastaları klinik, metabolik ve endokrinolojik bulguları ve over morfolojileri açısından kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. Çalışmamızda metabolik sendrom sıklığını %19.2 olarak saptadık. Metabolik sendrom komponentlerine bakıldığında diabetes ve bozulmuş açlık glukozu %17.5, HT %8.7, hipertrigliseridemi %28, HDL düşüklüğü %46 ve abdominal obezite %37 olarak tespit edildi. Bu oranlar literatürdeki diğer çalışmalardan daha düşüktü.

Clark ve ark. (132) GDM'nin insülin rezistansı sendromu içinde değerlendirilmesi gerektiğini ve diyabeti önleme çalışmaları için bu grubun mükemmel bir model olduğunu belirtmişlerdir. Öyküsünde GDM olan hastalarda metabolik sendrom sıklığının arttığını belirtmişler ve bu hasta grubunun insülin rezistansına eşlik eden hastalıklar grubuna dahil edilmesini önermişlerdir.

Metabolik sendromun İR, obezite ve dislipidemi gibi birçok özelliği PCOS'da da bulunmaktadır. Bu nedenle PCOS'un metabolik sendromun erken bir klinik yansıması olabileceği gündeme gelmiştir (133, 134).

Çalışmamızda PCOS sıklığı %10.52 olarak saptandı. Hasta sayısının az olması nedeniyle PCOS olan hastalarda uzun dönemde gelişen metabolik sendrom sıklığı değerlendirilememiştir.

Keshavarz ve ark.'nın (135) çalışmasında GDM'lu gebelerde en sık karşılaşılan risk etmeni obezite iken Weeks ve ark.'nın (136) çalışmasında %45 sıklık ile ailede diyabet öyküsünün olmasıdır. Tayland'da yapılan bir çalışmada da GDM'lu gebelerde en sık karşılaşılan risk etmeni %28 görülme oranı ile ailede DM öyküsünün varlığı olmuştur (137). Erem ve ark.'nın (138) çalışmasında GDM'u olan gebelerde birinci ve ikinci derecede akrabalarda DM görülme sıklığı %40.0, Oğuzöncül ve ark.'nın (139) çalışmasında ise %26.9'dur.

Çalışma gruplarımızın demografik özellikleri incelendiğinde GDM ile komplike gebelik geçiren hastalarda gravida ve abortus sayıları kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ailede DM, kronik HT ve KAH öyküsüne de GDM ile komplike gebelik geçiren hastalarda kontrol grubundan daha sık rastlanmıştır.

Amerikan Diabet Birliği ve ACOG gebelik öncesi vücut kütle indeksi 27kg/m^2 ve üzerinde olan gebelerin ilk antepartum vizitte diabetes mellitus açısından taranmasını, negatif çıkması durumunda testin 24–28. haftalarda tekrarlanmasını önermektedir (140, 141). VKI arttıkça tip 2 DM ve değişik derecede glukoz intoleransı açığa çıkma riski artmaktadır. Bu risk 27kg/m^2 de yaklaşık 4–5 katı iken, 35kg/m^2 'nin üstünde 40 mislini bulmaktadır (142, 143). Bağış ve ark.'nın (144) çalışmalarında VKİ'nin IGT oranları konusunda

belirleyici olduğu, sadece obez grubun OGTT ile taranması durumunda dahi IGT olan grubun önemli bir kısmına tanı konulabileceği sonucuna ulaşmışlardır.

Obezite, özellikle abdominal adipositlerden serbest yağ asiti salınması yoluyla iskelet kasları, adipositler ve KC'de insülin aracılı glukoz alımını bozarak, hepatik insülin duyarlılığını azaltarak ve hepatik glukoz outputunu arttırarak İR'nı etkiler (56, 145–147).

Epidemiolojik çalışmalar yağ dağılım şeklinin diyabet, hiperinsülinemi, İR, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi uzun dönem sağlık sorunlarında olduğu gibi artmış meme ve endometrium kanseri ve kardiyovasküler hastalık gelişim riskinde de vücut ağırlığından bağımsız olarak önemli bir belirleyici olduğunu göstermiştir (147–152). İR, obezite ve glukoz intoleransı gibi kardiyovasküler hastalık için artmış risk ifade eden faktörlerle beraber hirsutizm ve polikistik over morfolojisi de olan bireylerde riskin daha da artmış olduğu bazı retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir (77, 88, 153–157).

Çalışmamızda grupların vücut yapıları karşılaştırıldığında ortalama boy, gebelik öncesi kilo ve gebelik öncesi VKİ GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek iken gebelikte alınan kilo açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Gebelik öncesi VKİ diabetes mellituslu grupta 26 ± 5.3 , kontrol grubunda ise $21 \pm 2.7 \text{kg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Gebelik öncesinde VKİ 27kg/m^2 üstünde olan hasta yüzdesi GDM grubunda %29.6 iken kontrol grubunda %3.3'tür.

GDM'u olanlarda perinatal mortalite, sezaryen oranları, makrozomi riski yüksek olup ayrıca doğum travması, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi diğer neonatal morbiditeler de daha fazla görülür (158).

Çalışmamızda doğumda ortalama gebelik haftası GDM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olmakla birlikte yenidoğan ağırlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. 1. ve 5. dakika apgar skorları ise GDM grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. GDM grubunda sezaryen ile doğum oranı %51.9 iken, bu oran kontrol grubunda %56.7 olarak saptandı. Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel anlamlı

fark yoktu ($p=0.72$). Sezaryen endikasyonları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.6$).

İnsülin direncinin göstergesi olan obezite metabolik sendromun en iyi belirleyicisidir. IDF 2005 kriterlerine göre bel çevresinin 80 cm'in üzerinde olması metabolik sendrom tanısı için temel kriterdir. GDM ile komplike gebelik geçiren hastalarda doğum sonrası boy, kilo, VKİ ve bel/kalça çevresi oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda GDM grubunda doğum sonrası kilo, VKİ, bel ve kalça çevresi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. GDM grubunun %48.1'inin kontrol grubunun %10'unun VKİ 27 kg/m^2 üstünde idi. Bel çevresi GDM grubunun %55.6'sında kontrol grubunun %20'sinde 80 cm üzerindeydi.

GDM, ateroskleroz ve artmış kardiovasküler ile kolestasyon gösteren lipid metabolizma bozuklukları ile birlikte seyreder (159–161). GDM'li hastaların plazma trigliserid, serbest yağ asidi ve hidroksibütirat düzeyleri daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük olarak saptanmıştır (3). Meyers– Seifer ve ark. (159) GDM tanısı alan anneleri doğumdan 5–6 yıl sonra incelediklerinde, daha yüksek kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri saptamışlar ve daha yüksek sistolik kan basınçları belirlemişlerdir.

Metabolik sendromda lipid profilindeki bozukluklar, artmış trigliserid düzeyi, hafif artmış total kolesterol ve LDL düzeyi ile azalmış HDL düzeyi şeklindedir (162). Bir çalışmada GDM'i olan kadınlarda doğumdan 5–6 yıl sonra dahi total kolesterol, trigliserid, LDL, açlık glukoz düzeyleri ve sistolik kan basınçları kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanmıştır (159).

Çalışmamızda GDM grubunda ortalama arteriyel sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. GDM grubunda total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserid düzeyleri de daha yüksek saptanmıştır. HDL kolesterol düzeyi açısından ise gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir.

Verma ve ark.(163) doğumdan 4 yıl sonra glukoz düzeylerini değerlendirmişler ve GDM grubunda glukoz düzeyini belirgin olarak yüksek

saptamışlardır. Doğumdan 11 yıl sonra glukoz intoleransı GDM grubunda %22, kontrol grubunda %10 sıklıkla saptanırken, metabolik sendrom prevalansı GDM grubunda %27,2, kontrol grubunda ise %8,2 olarak belirlenmiştir (163). Bu bulgular GDM ile komplike gebelik geçiren hastaların tip 2 DM geliştirme riskinin yüksek olduğunu desteklemektedir (6). GDM'li kadınlarda doğumdan yıllar sonra insülin direncinin gelişebileceği diğer pek çok çalışma tarafından da gösterilmiştir (164–167).

Birçok çalışmada GDM'li hastalarda hem insülin sekresyonunda, hem de duyarlılığında defekt olduğu belirtilmiştir (5, 162, 168). Bazı çalışmalar ise sadece insülin sekresyonunda (169) veya sadece duyarlılığında (170) defekt olduğunu tespit etmiştir. GDM öyküsü insülin sekresyonu veya insülin direncinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.

İnsülinin normal vasküler fonksiyonlar üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (89). Sağlıklı kişilerde insülin sadece kan akımını artırmakla kalmaz aynı zamanda vazodilatatör bir hormon olarak iskelet kaslarında kan hacmini de artırır. Hipertansif, diabetik ve obez bireylerde insülin aracılı iskelet kas vazodilatasyonu yetersizdir. Bu durum vasküler insülin direncinin, vasküler patofizyolojinin en önemli mediatörü olduğunu göstermektedir (145).

Epidemiyolojik çalışmalar İR'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabet, hiperinsülinemi, dislipidemiler ve hemostatik bozuklukları içeren kardiyovasküler risk grubunun ortak patogenik özelliği insülin direncidir (86, 171). İnsüline dirençli durumlar olan obezite, tip 2 diabet ve PCOS'da insülinin iskelet kasları ve yağ hücrelerinde glukoz alımını stimüle etme ve yağ dokusunda lipolizi inhibe etme yeteneği azalmıştır (172). Endotel fonksiyonunun ana belirleyicilerinden biri insülin direncidir. Endotelial fonksiyon bozukluğu aterosklerotik oluşumun erken dönem bulgusudur (173, 174).

Hiperinsülinemi, norepinefrin salınımını artırarak intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Diğer taraftan dolaşan endotelin-1 seviyesini artırarak sempatik aktivite artışına yol açar (175). Ayrıca direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofi ve hiperplazisini

uyarır ve ateroskleroza yol açar. İR'nin tip 2 diabete ilerlemesiyle, endotel fonksiyon bozukluğunun ateroskleroza ilerlemesi arasında paralellik vardır. İR visseral yağlanma ile yakından ilişkilidir ve şu anki veriler artmış lipolizin sonucu olarak serbest yağ asitlerinin (SYA) artmasından dolayı bu ilişkide SYA'nın temel rolü oynadığını göstermektedir. SYA'nın glukoz oksidasyonunu azaltarak insülin aracılı glukoz alımını azalttığı bulunmuştur. Ayrıca SYA insüline cevap veren temel glukoz taşıyıcısı olan GLUT-4'ün hareketini inhibe eder (146). Özetle İR, serbest yağ asitlerinde artış, oksidatif stres artışı, oksidize LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde azalma ve TNF ve leptin proinflamatuvar adipokinlerde artışa yol açarak endotel fonksiyonunu bozabilir (145, 147, 175).

Çalışmamızda açlık kan şekeri GDM grubunda 97 ± 33 , kontrol grubunda 85 ± 9 mg/dL olarak saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel anlamlılığa yakın bulunmuştur. GDM (%25,9) ve kontrol (%13,8) gruplarındaki hiperinsülinemi oranlarında ise anlamlı bir fark belirlenmemiştir. Aynı gruplardaki glukoz/insülin oranları GDM (%14,8) ve kontrol (%13,8) gruplarında farklı bulunmamıştır. Ancak eşik değeri 2,24 olarak kabul edilen HOMA ile değerlendirildiğinde, IR sıklığı GDM grubunda (%48,1) kontrol grubundan (%20,7) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çeşitli çalışmalara göre gebelik sırasında insülin ihtiyacı GDM'un ciddiyetini yansıtır (176). Bazı çalışmalara göre özellikle 24. haftadan itibaren insülin ihtiyacı gebelik sonrası gelişecek diabet için en iyi prediktördür (41, 177). Schaefer–Graf ve ark. (178) ise gebelikteki açlık kan şekeri düzeyinin erken puerperal dönemde DM gelişimi için iyi bir prediktör olduğunu savunmuşlardır.

Bizim çalışmamızda GDM'li 27 hastanın 23'ünün kan şekeri diyet ile regüle iken dördü insülin ile tedavi edilmişti.

Mikroalbuminüri diabetik ve diabetik olmayan bireylerde akut miyokard enfarktüsünde, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler mortalitenin en güçlü prediktörüdür. Kardiyovasküler hastalık ile güçlü ilişkisine rağmen, patogenetik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Mikroalbuminüri yaygın endotel disfonksiyonu için bir belirteç,

kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü ve ilerleyici renal hastalığın erken belirteci olarak düşünülebilir. Bu açıdan mikroalbuminürinin düzeltilmesi genel kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında tedavi hedefi olarak değerlendirilmelidir. Son çalışmalarda, metabolik sendromun farklı bileşenlerini normale döndüren müdahalelerin idrarla mikroalbumin çıkışını da belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda idrar kreatin, mikroalbumin ve mikroalbuminüri düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

2003 Rotterdam PCOS Konsensusu PCOS tablosu içindeki metabolik sendrom kriterlerini değiştirmiştir. Bu kriterler santral obezite, hipertansiyon, açlık hiperglisemisi ve dislipidemidir. PCOS'nun tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk ile ilişkili olduğu bu çalışmada da vurgulanmıştır. Birçok çalışmada PCO görünümü GDM grubunda yüksek oranlarda saptanmıştır. Holte ve ark.'nın (169) çalışmasında bu oran %41 iken Kousta ve ark.'nın (170) çalışmasında %52'dir. Bridges ve ark.'nın çalışmasında PCO morfolojisi %15–40 arasındadır ve yaşa bağlı olarak değişmektedir. Yapılan çalışmalar PCOS'lu hastalarda IGT ve DM prevalansının genel toplumdaki 5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (179,180). Eroğlu ve ark. (181) yaptığı çalışmada da GDM grubunda PCO morfolojisi prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada; GDM hastaları PCO morfolojisi ve PCOS ile benzer metabolik bozukluklar gösterse de bu bozukluklar için PCO morfolojisinin şart olmadığı sonucuna varılmıştır.

İR, obezitenin derecesine bağlı olarak genel populasyonun %10–25'ini etkilemektedir. PCOS üreme çağındaki kadınların %4–10'unda, tip 2 diyabet benzer yaş grubunun %2'sinde görülür. PCOS'lu kadınların yaklaşık %50–70'inde ve tip 2 diyabetlilerin %80–100'ünde değişik derecelerde İR mevcuttur (84,152). PCOS artmış tip 2 diyabet gelişme riskiyle birlikte. Bu risk normal populasyona göre 5–10 kat artmıştır (151).

Legro ve ark.'nın (10) 254 PCOS'lu hasta ile yaptıkları prospektif bir çalışmada obez PCOS'lularda %31 oranında bozulmuş glukoz toleransı,

%7.5 oranında aşikar diyabet saptanırken nonobez PCOS'lu grubunda bu oranlar sırasıyla %10 ve %1.5 bulunmuştur.

Tip 2 diabetli premenopozal kadınların %27 kadarında ise PCOS bulunur ki bu durum, hem insülin direncinin önemini, hem de tip 2 diabetli kadınların çoğunda PCOS'a yol açan sebebin tek başına insülin direnci olmadığını vurgulamaktadır. Tip 2 diabet ve PCOS arasındaki ilişkinin doğası ve mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber, her iki hastalığın gelişiminde asıl rolü İR'nin oynadığı kabul edilmektedir. İR çeşitli klinik fenotiplerde ortaya çıkabilmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda primer olarak hiperandrojenizmle karakterize PCOS bulunmakta ve bu hastaların bir kısmında bozulmuş glukoz toleransı veya DM tabloya eşlik etmekte veya daha sonra gelişmektedir. Bazı insüline dirençli kadınlarda ise hiperandrojenizm bulguları sınırlıdır ve mutlak surette glukoz intoleransının bulunduğu tip 2 diabet gelişmektedir. Diğer bazı insüline dirençli kadınlarda ise metabolik sendrom denilen ve metabolik bozuklukların daha şiddetli olduğu tablo gelişmektedir. İR'nin farklı klinik tablolarında ortaya çıkmasını belirleyen faktör henüz bilinmemektedir. Muhtemelen PCOS ve tip 2 diabet, aynı insüline dirençli sendromun farklı klinik şekilleridir ve fenotipik farklılıkları over veya pankreas seviyesinde sözkonusu olabilen genetik bir defektin eşlik edip etmemesine bağlıdır. İR ve hiperinsülinemi olan her hastada PCOS gelişmemesi, over fonksiyonlarıyla ilgili spesifik bir defektin de tabloya eşlik ettiğine işaret etmektedir. Diğer alternatif bir düşünce ise, PCOS ve tip 2 diabetin insülin duyarlılığındaki farklı molekül–spesifik ve doku–spesifik bozukluklarla karakterize, etyolojik olarak insülin direncinin farklı subtiplerinden kaynaklanan, birbiriyle ilişkisiz hastalıklar olduğudur (148).

Vague (182) ilk olarak 1956'da obez bireylerde yağ depolanma paterninin androjenik ve östrojenik seks hormonlarından farklı şekilde etkilendiğini göstermiş ve bunu obezitenin maskülin farklılaşması olarak tanımlamıştır. Bu tanım yapıldığından bu yana erkek obezitesi, abdominal bölgede (apple–elma pattern), kadın obezitesi ise kalça ve bacaklarda (pear–armut pattern) fazla yağ birikimi olması şeklinde ifade edilmektedir. Androjenik ve östrojenik rölatif etkiler bel çevresinin kalça çevresine oranı

kullanılarak yaklaşık olarak hesaplanabilir. Birçok çalışmada bel/kalça oranı yüksek olan kadınlarda daha yüksek total androjen ve daha düşük SHBG düzeyi olduğu gösterilmiştir. PCOS'lu kadınlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bel/kalça oranı daha yüksektir (149, 150).

Bu çalışmada ise PCOS'nun tipik bulguları olan hirsutizm, siklus düzensizlikleri ve overlerde PCO görünümü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Öte yandan hiperandrojenizmin laboratuvar bulgularına GDM ile komplike gebelik geçiren hastalarda anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır. GDM grubunda SHBG düzeyi daha düşük, FAI daha yüksek saptanırken DHEA–S, total ve serbest testesteron düzeyleri açısından fark saptanmamıştır.

Apridonidze ve ark. (183) yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastalarda metabolik sendrom sıklığını %43 olarak bulmuşlar ve bu oranın benzer yaştaki genel toplumun yaklaşık 2 katı olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda PCOS tanısı alan ve almayan GDM'li hastalar metabolik ve endokrin parametreler açısından hasta sayısının az olması nedeniyle karşılaştırılamamıştır. GDM grubunda metabolik sendrom sıklığı %37 iken kontrol grubunda %3,3 saptanmıştır. PCOS açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen hiperandrojenizm laboratuvar bulguları GDM grubunda daha sıklıkla gözlenmiştir. Ancak GDM grubundaki hastaların daha ileri yaşta olması ve PCO görünümünün ilerleyen yaş ile azalması nedeniyle de PCOS sıklığı açısından bir farklılık ortaya konulamamış olabilir.

Sonuç olarak metabolik sendrom önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir. Ülkemizde de sedanter hayat ve beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, metabolik sendrom sıklığını artırmaktadır. Çalışmamızın verileri GDM'li hastalarda PCOS ve metabolik sendrom sıklığını belirlemek için yeterli olmamakla birlikte toplumumuzda da GDM öyküsü olan hastalarda metabolik sendrom oranlarının yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Metabolik sendrom sıklığını azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri, diyet ve egzersizin önemi yadsınamazken, PCOS ve GDM gibi metabolik sendromun farklı klinik yansımalarını gösteren hastalar da metabolik sendrom riski açısından bilgilendirilmeli ve düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ryan EA, Imes S, Liu D et al. Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506–12.
2. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted–Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 607–16.
3. Ryan EA, O’Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380–9.
4. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and β -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008–14.
5. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667–72.
6. O’Sullivan JB. The interaction between pregnancy, diabetes and long-term maternal outcome. In: Reece EA, Couston DR (eds). *Diabetes Mellitus in Pregnancy*, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1995. 389–98.
7. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med Suppl* 1994; 736: 13–22.
8. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: 755–67.
9. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries, and associated clinical, endocrine and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1143–50.
10. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165–9.
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29 (Suppl1):S43–8.
12. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S88–90.
13. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903–16.
14. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997; 20:1470–5.

15. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115:485–91.
16. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:87–98.
17. Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 1971;50:992–9.
18. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:341–7.
19. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D. Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:24–8.
20. Nelson T, Shulman G, Grainger D, Diamond MP. Progesterone administration induced impairment of insulin suppression of hepatic glucose production. *Fertil Steril* 1994;62:491–6.
21. Beksaç S. Maternal–Fetal Tıp ve Perinatoloji. Gebelik ve Karbonhidrat metabolizması. Ankara: N.T. Kitabevi; 2001. 435–52.
22. Kisişçi H. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1th ed. Diyabetes Mellitus patogenezi ve sınıflaması, 1996, Ankara: Güneş Kitabevi; 364–84
23. Andersen O, Kuhl C. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1988;18:575–81.
24. Hjollund E, Pedersen O, Espersen T, Klebe JG. Impaired insulin receptor binding and postbinding defects of adipocytes from normal and diabetic pregnant women. *Diabetes* 1986;35:598–603.
25. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343–56.
26. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807–14.
27. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple, defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* 1993;42:1773–85.
28. 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;98:525–38.44.
29. Nahum GG, Huffaker BJ. Racial differences in oral glucose screening test results: establishing race-specific criteria for abnormality in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:517–22.
30. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351–8.

31. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039–57.
32. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–85.
33. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21:103–13.
34. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:659–62.
35. Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1038–42.
36. Spong CY, Guillermo L, Kuboshige J, Cabalum T. Recurrence of gestational diabetes mellitus: identification of risk factors. *Am J Perinatol* 1998;15:29–33.
37. Mestman JH, Anderson GV, Guadalupe V. Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972;39:421–5.
38. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1139–44.
39. Coustan DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:288–95.
40. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227–30.
41. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 1995;86:97–101.
42. Duanif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774–800.
43. B.Frank S: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
44. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181.
45. Nestler, J.E. Polycystic Ovary Syndrome: a disordered form for the generalist. *Fertility and Sterility*.1998;70:811–2.
46. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:1202–15.
47. Yen, S.S.C. The polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology* 1980;12:177–207.

48. Ahles BL: Toward a new approach: primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7:275–8.
49. Chang RJ: A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:713–7.
50. Slowey MJ: Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001; 94:190–6.
51. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 9; 1986;293(6543): 355– 359.
52. Knobil E. On the control of gonadotrophin secretion in the rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 1974;30:1–46.
53. Sevinç FC, Bayram M, Soyer C. Polikistik over sendromu gelişiminde rolü olan etyopatogenetik faktörler. *Türk Fertil Der* 2005;13:229–37.
54. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;132:989–93.
55. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654–60.
56. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, Gouller A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358–71.
57. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17–20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10619–623.
58. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113–16.
59. Acien P, Queredo F, Matallin P, et al. Insulin, androgens and obesity in women without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32–40.
60. Silfen EM, Denburg RM, Manibo MA, Lobo AR, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *The J Clin Endocrinol and Metabolism* 2003;88:4682–88.
61. Toprak S, Yonem A, Cakir B, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65–70.
62. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785–91.
63. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non–insulin–dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:33–39.
64. Singh A, Hamilton–Fairley D, Koistinen R, et al. Effect of insulin–like growth factortype I (IGF–I) and insulin on the secretion of sex hormone binding globulin and IGF–binding protein (IBP–I) by human hepatoma cells. *J Endocrinol* 1990;124:1–3.

65. Botwood N, Hamilton–Fairley D, Kiddy D. Sex hormone–binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529–31.
66. Castello MF, Eden JA. A systemic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1–13.
67. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341–59.
68. Nikolaou D, Gilling–Smith C. Hirsutism. *Current Obstet Gynecol* 2005;15:174–82.
69. Joop S, Leven E, Imani B, Marinus JC Eijkemans, Bart CJM Frauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:755–67.
70. Anthill L, Ying–Qing D, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotrophin, insulin and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991;55:1057–61.
71. Taylor Ann E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877–903.
72. Kovacs GT. Polycystic ovarian disease: an overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2004;4:97–104.
73. Dunaif A, Givens Jr, Haseltine FP, Marriam GR: Polycystic Ovary Syndrome. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston: Blackwell; 1992.
74. Rotterdam ESHRE/ASRM–Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long–term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.
75. Tıraş B. Polikistik over sendromunda tanı ve yönetim. *Türk Jinekoloji Derneği; Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 1998;2:55–60.
76. Özkılıç T, Arıkan İ, Abalı R, Arıkan D, Bozkurt S. Polikistik over sendromu hastalarının tedavisinde metforminin klinik ve biyokimyasal etkileri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 2006; 20: 11–9.
77. Balen A. Polycystic ovary syndrome – A systemic disorder? *Best Practice and Research Clin Obstet–Gynaecol* 2004;17:263–74.
78. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:245–54.
79. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* .7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2005.
80. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
81. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1–28.
82. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397–407.
83. Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4:211–20.

84. Phipps WR. Polycystic ovary syndrome an ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28: 165–82.
85. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: An analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990;32:213–20.
86. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003;361:1810–12.
87. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, et al. Do polycystic–appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2001;74:547–52.
88. Paradisi G, Steinberg H.O, Hempling A, Cronin J, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410–15.
89. Husueh V.A, Lyon C.J, Quinones M.J. Insulin resistance and endothelium *Am JMed* 2004;117:109–17.
90. Özgen AG. Metabolik sendrom ve dislipidemi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2: 43–54.
91. Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ;89:2601–7.
92. Bayram F. Dünya’da ve Türkiye’de metabolik sendrom dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2: 18–24.
93. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels—a prospective and cross–sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002 ;165:285–92.
94. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc* 2005 ;64:371–7.
95. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community–based study of healthy families. *Diabet Med* 2002 ;19:994–9.
96. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck–Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001;44:537–43.
97. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473–81.
98. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92:347–55.
99. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1–7.
100. Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003 ;9:RA55–61.
101. Yamauchi T, Kamon J, Waki H et al. The fat–derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7:941–6.

102. Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003;11:760–8.
103. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225–30.
104. Arıkan E. Obezite ve metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1: 18–23.
105. Bolu SE, Taslıpınar A. İnsülin direncinin moleküler mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2: 8–17.
106. Çömlekçi A. Metabolik sendromda kardiyovasküler risk değerlendirmesi ve koroner arter hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2: 55–59.
107. Boren J, White A, Wettsten M, Scott J, Graham L, Olofsson SO. The molecular mechanism for the assembly and secretion of ApoB-100-containing lipoproteins. *Prog Lipid Res* 1991;30:205–18.
108. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999;33:1008–12.
109. Kaya A. Metabolik sendrom ve hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:35–42.
110. Kaya A. Obezite ve hipertansiyon. *Turkish J Endocrinol and Metab* 2003;2:13–21.
111. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Complications* 2006;20:121–32.
112. Bhatheja R, Bhatt DL. Clinical outcomes in metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:298–305.
113. Cassells HB, Haffner SM. The metabolic syndrome: risk factors and management. *J Cardiovasc Nurs* 2006;21:306–13.
114. Abel ED. Myocardial insulin resistance and cardiac complications of diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005;5:219–26.
115. Nicklas BJ, Cesari M, Penninx BW et al. Abdominal obesity is an independent risk factor for chronic heart failure in older people. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:413–20.
116. Stefan N, Fritsche A, Haring HU. Insulin resistance and congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:2578.
117. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110–8.
118. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Steinberg D, Berman M. Transport of very low density lipoprotein triglycerides in varying degrees of obesity and hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1979 ;63:1274–83.
119. Carr MC, Brunzell JD, Deeb SS. Ethnic differences in hepatic lipase and HDL in Japanese, black, and white Americans: role of central obesity and LIPC polymorphisms. *J Lipid Res* 2004;45:466–73.

120. Üçkaya G, Çorakçı A. Metabolik sendrom ve tip 2 diyabetes mellitus. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2: 30–34.
121. Satman I, Yılmaz MT, Sengül AM et al. TURDEP çalışması: Türkiye’de Diyabet Prevelansı ve Diyabet Gelisiminde Etkili Faktörler. Hatemi HH (editör) Türkiyede Diyabet ve Metabolik Sendrom Epidmiyolojisi. 1. baskı. İstanbul: Bayer Health Care; 2005. 29–47.
122. Genuth S, Alberti KG, Bennett P et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–7.
123. Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Metab Rev 1994;10:385–405.
124. Gokcel A., Baltali M., Tarim E., Bagis T., Gumurdulu Y., Karakose H., Yalcin F., Akbaba M. and Guvener N. Detection of insulin resistance in Turkish adults: a hospital-based study. Diabetes, Obezity and Metabolism, 2003;5:126–30.
125. Anand SS, Razak F, Yi Q, et al. C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:1509–15.
126. Pekhlivanov B, Kaleva-Khodzheva N, Orbetsova M, Mitkov M Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome Akush Ginekol 2007;46: 37–40.
127. Tasali E, Ip MS, Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. Proc Am Thorac Soc. 2008;5: 207–17.
128. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. adults. Diabetes Care 2004;27: 2444–9.
129. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabet Metab 2002;28: 364–76.
130. Onat A, Senocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995;4: 94–8.
131. Metabolik Sendrom Arastırma Grubu (Kozan O , Oguz A., Erol C ve ark.). METSAR sonuçlar. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
132. Clark CM, Jr., Qiu C, Amerman B, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? Diabetes Care 1997;20:867–71.
133. Kendall M.D, Harmel P.A. The metabolic syndrome, type 2 diabetes and cardiovascular disease: Understanding the role of insülin resistance. Am J Manag Care 2002;8:635–53.
134. Julie L. Sharples. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. Clin Diabetes 2003;21:154–60.
135. Keshavarz M, Cheung NW, Babae GR Et Al. Gestational Diabetes In Iran: Incidence, Risk Factors and Pregnancy Outcomes. Diabetes Res Clin Pract. 2005; 69:279–86.

136. Weeks JW, Major CA, De Veciana M, Morgan MA. Gestational Diabetes: Does The Presence of Risk Factors Influence Perinatal Outcome? *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1003–7.
137. Sumeksri P, Wongyai S, Aimpun P. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women Aged 30 to 34 Years Old At Phramongkutklao Hospital. *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 94–9.
138. Erem C, Cihanyurdu N, Deger O Et Al. Screening For Gestational Diabetes Mellitus In Northeastern Turkey (Trabzon City). *Eur J Epidemiol* 2003;18:39–43.
139. Oğuzöncül AF, Güngör Y, Açık Y, Güngör L. Elazığ Yenimahalle Eğitim Ve Araştırma Sağlık Ocağına Bağlı Populasyona Ait Gebelerde Gebelik Diabeti Taraması. 2004.
140. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003; 26: 103–5.
141. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al. (Eds). *Williams Obstetrics*. 21th ed. Dallas, Appleton & Lange 2001. 567–618.
142. George A. Bray. Medical Consequences of Obesity. *The J Clin Endocrinology and Metabolism* 2004;89:2583–89.
143. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–6.
144. Bağış T, Haciveliöglu S. Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin rezistansı OGTT ve Diabetes Mellitus sıklığı. *TJOD Derg* 2008;5:99–104.
145. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995;96:786–92.
146. Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin inv* 1996;97:2859–65.
147. Kelley DE. Skeletal muscle triglycerides: An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:135–45.
148. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94–100.
149. Kirchengast LJ, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255–60.
150. Yildirim B and Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:1358–64.
151. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356–59.
152. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–74.

153. Slowinska–Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, et al. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991;14:569–75.
154. Nestler JE. Polycystic ovarian syndrome: metabolic and cardiovascular complications. In: Kreisberg RA, program director. *Clinical Endocrinology Update 2003 Syllabus*. Chevy Chase, MD: The Endocrine Society Press, 2003;299–303.
155. Fontbonne A, Charles MA, Thibault N, Richard JL, et al. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris Prospective Study, 15 year follow-up. *Diabetologia* 1980;19:205–10.
156. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS, et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119–25.
157. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol* 2004;56:27–39.
158. Gabbe SG, Graves C. Management of diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:857–68.
159. Meyers–Seifer CH, Vohr BR. Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care* 1996;19:1351–6.
160. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 1990;77:1219–28.
161. DeFronzo RA, Ferrannini E, Koivisto V. New concepts in the pathogenesis and treatment of noninsulin–dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:52–81.
162. Koivunen RM, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin–Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2591–9.
163. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3227–35.
164. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe R, Srikanta S, Tyzbit E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1255–62.
165. Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Beneditti TJ, Halter JB, Porte D Jr. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:861–9.
166. Kjos SL, Buchanan TA, Montoro M, Coulson A, Mestman JH. Serum lipids within 36 months of delivery in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):142–6.

167. Davis CL, Gutt M, Llabre MM et al. History of gestational diabetes, insulin resistance, and coronary risk. *J Diabetes Complications* 1999;13:216–23.
168. Damm P, Vestergaard H, Kqhl C, et al. Impaired insulin–stimulated non–oxidative glucose metabolism in glucose–tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:722–9.
169. Holte J, Gennarelli G, Wide L, et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1143–50.
170. Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 2000;53:501–7.
171. Cussons JA, Stuckey GA Bronwyn, Watts FG. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives [review]. *Atherosclerosis*: in press, corrected proof. available online 28 November 2005.
172. Ingvar EK, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484–92.
173. Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki K, Hiuge A, et al. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertension* 2004;17:228–32.
174. Hernandez–Pampaloni M, Quinones M, Chon Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with subclinical atherosclerosis in insulin resistant patients. *J Nucl Med* 2002;80:140–51.
175. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, et al. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820–25.
176. Farrell J, Forrest JM, Storey GN, Yue DK, Shearman RP, Turtle JR. Gestational diabetes: Infant malformations and subsequent maternal glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986;26:11–16.
177. Dacus JV, Meyer NL, Muram D, Stilson R, Phipps P, Sibai BM. Gestational diabetes: Postpartum glucose tolerance testing. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:927–31.
178. Schaefer–Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:751–6.
179. De Fronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–94.
180. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141– 6.

- 181.** Eroglu D. and Zeyneloglu H.B. Metabolic disorders in patients with recent gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* August 2006; Vol. 32, No. 4: 408–15.
- 182.** Vague j. The Degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *AJ Clin Nutr* 1956;4:20–34.
- 183.** Apridonidze T, Essah PA, LuornoMJ, Nestler JE. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome *JCEM* 2005; 90:1929–35.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimin süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Osman Haldun Develioğlu olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Candan Cengiz, Prof. Dr. Mehpere Tüfekçi, Prof. Dr. Şakir Küçükkömürcü, Prof. Dr. Ahmet Esmer, Prof. Dr. Yalçın Kimya, Prof. Dr. Gürkan Uncu, , Doç. Dr. Hakan Ozan, Uzm. Dr. Kemal Özerkan, Uzm.Dr. M.Aral Atalay, Uzm. Dr. Bilge Demir'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma, gösterdikleri büyük fedakarlıklar için canım annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Ankara'da doğdum. İlkokul eğitimimi Şenyuva ilkokulu'nda, ortaokul eğitimimi Mehmet Akif Ersoy Ortaokulu'nda ve lise eğitimimi Ankara Aydınlikevler Lisesinde tamamladım. 1996 yılında Ankara Üniversitesi'nde tıp eğitimime başladım ve 2002 yılında mezun oldum. Tıpta uzmanlık sınavı ile 2004 Eylül döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.