

Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Taramasında Maternal Serum Adiponektinin Yeri

Abdullah Göymen¹, Tarık Altınok¹, Seyfettin Uludağ¹, Cihat Şen¹, Fahri Öçer¹, Hafize Uzun², Mahmut Öncül³, Onur Güralp¹

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul*

³*Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Doğumevi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Diyarbakır*

Özet

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanı ve taramasında maternal serum adiponektin seviyesinin öneminin irdelenmesi.

Yöntem: Çalışmamıza kliniğimizde takipleri yapılan 274 gebe dahil edildi. 24-28 gebelik haftasında 125 gebeye tek aşamalı 75 gr OGTT ve 149 gebeye de iki aşamalı gebelik diyabeti tarama testi uygulandı. Tüm gebelerde aynı zamanda serum adiponektin düzeylerine bakıldı. Uygulanan testler sonucu GDM tanısı koyulan gebelerle kontrol grubunun verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 149 hastadan oluşan iki aşamalı test grubunun 31'inde (%20.8) GDM tespit edilirken, 125 gebeden oluşan tek aşamalı test grubunun 27'sinde (%21.6) GDM tespit edildi ($p > 0.05$). Toplam 274 hastanın 58'inde (%21.1) GDM olduğu görüldü. Yapılan testler sonucunda GDM tespit edilen ve edilmeyen gebeler arasında 24-28. GH arasında bakılan serum adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı. GDM'li gebelerin ortalama adiponektin düzeyi $12.1 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ iken, GDM olmayanların ortalama adiponektin düzeyi $17.1 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ olarak bulundu [0.70, Confidence interval (CI) %95, 0.62-0.78 $p:0.0001$].

Sonuç: GDM'li gebelerde serum adiponektin düzeyleri anlamlı olarak sağlıklı gebelerden düşük bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Gestasyonel diabetes mellitus, adiponektin, oral glukoz tolerans testi.

The role of maternal serum adiponectin levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus

Objective: To evaluate the role of maternal serum adiponectin levels in screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM).

Methods: Two hundred and seventy four pregnant patients which were followed-up in our clinic were enrolled in our study. Between the 24th and 28th gestational weeks we performed single step (75 g) OGTT to 125 pregnant patients and two steps (50/100 g) OGTT to 149 pregnant patients. Serum adiponectin levels were measured in all pregnant women. The results of the GDM group and the control group were compared.

Results: In the two steps OGTT we detected 31 (20.8%) GDM cases out of 149 patients. In the single step OGTT we detected 27 (21.6%) GDM cases out of 125 patients ($p > 0.05$). GDM was detected in 58 of 274 pregnant women (21.1%). We have detected a statistical significance between the maternal serum adiponectin levels of patients with GDM and healthy patients between 24-28 gestational weeks. The mean maternal adiponectin level was detected as $12.1 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$ in patients with GDM whereas in healthy patients mean maternal adiponectin level was $17.1 \pm 6.6 \mu\text{g/ml}$ [0.70, Confidence interval (CI) %95, 0.62-0.78 $p:0.0001$].

Conclusion: Adiponectin levels are significantly lower in patients with GDM when compared with healthy pregnant women.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, adiponectin, oral glucose tolerance test.

Giriş

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelikte başlayan veya ilk kez gebelikte tanı alan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır.¹ Bir diğer tanımlamaya göre ise GDM 20. gebelik haftasından sonra görülen hiperglisemidir. GDM gebelerin yaklaşık %3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir.^{2,3,4}

GDM'nin tanı ve taramasının nasıl yapılması gerektiği halen netlik kazanmamıştır. Önceleri diyabet taramasının tüm gebeleri kapsaması düşünülmüş, ancak daha sonra riskli gebelerin taranması ya da riskli gebeliklerde tarama testi uygulanmadan, doğrudan tanı testi yapılması uygun görülmüştür. Ancak, yalnız riskli gebelerin taranması ile GDM olgularının sadece %50'si tanınabilmektedir.⁵

Günümüzde tarama testi olarak 50 gr ve tanı testi olarak 100 gr oral glukoz tolerans testi kullanılmaktadır.^{2,3,6} Yakın zamanda, fiyat etkinlik göz önüne alınarak, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile tek aşamada hem tarama hem de tanının mümkün olup olmayacağı tartışılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2 saatlik 75 gr oral glukoz tolerans testini önermekte ve bu uygulama bazı Avrupa ülkelerinde kabul görmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise iki aşamalı test tercih edilmektedir.^{2,3} GDM tanısında kullanılan test kriterleri için bkz. Tablo 1.

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan adipokindir ve metabolik sendromda anahtar rol oynar.⁹

Plazmada 2-30 µg/ml seviyesinde bulunur. Adiponektin antiinflamatuvar, antiaterosklerotik ve antidiabetojenik bir proteindir. Yağ hücresinden esas olarak salınımı organize eden insülinidir. Adiponektinin bilinen en önemli görevi insülin sensitivitesinin düzenlemesine katkıda bulunmaktır. Adiponektin globüler ve kollajen

komponentlerden oluşur. Sentezlendikten sonra trimer şekline döner, son olarak 4-6 trimer içeren polimer halini alır. Hem trimer, hem de polimer şekline dolaşımda rastlanırken, monomer yapı dolaşıma katılmaz. Adiponektinin globular kısmı, sekansı hariç, yapısal olarak TNF-α'ya çok benzer. Adiponektinin hem bütün, hem de globular yapısı biyolojik olarak aktif kabul edilir ve 2 şeklin benzer aktivite gösterip göstermediği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Lökosit elastaz, adiponektin ve globular yapıyı birbirinden ayırır. Ayrılan bu kısım tekrar trimerize olabilir iken polimerize olamazlar. Böylece aktive olan lökositlerin, mekanizması tam olarak açıklanamamasına karşın, adiponektin biyoaktivitesini düzenlediği kabul edilmektedir. Adipositler, adiponektinin en önemli kaynağı olmasına rağmen, obez insanlarda leptin gibi, adiponektin düzeylerinde artış olmamaktadır. Aksine, obezlerdeki adiponektin düzeyleri düşük, anoreksiya nervozalı hastalarda yüksek olarak bulunmuştur. Adiponektin düzeyleri tip 2 diabetes mellitus hastalarında anlamlı olarak azalmıştır. İnsülin direnci durumu ile düşük adiponektin düzeyleri arasındaki bağlantı açık değildir. Ancak, obez hastalarda "white adipose tissue" WAT'tan salgılanan TNF-alfa adiponektin üretilmesini ve salgılanmasını baskılar.¹⁰

Diğer taraftan adiponektin TNF-α üretim ve aktivitesini azaltır. Endotoksin indüksiyonu yapılan farelerde, makrofaj kaynaklı TNF-α düzeyleri adiponektin ile düşürülmüştür. Aynı zamanda, IL-6'yı azaltması ve diğer antiinflamatuvar özelliğe sahip olan IL-10'u indüklemesi ve IL-1 reseptör antagonisti olması adiponektinin antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. Adiponektinin bu etkileri NF-kB inhibisyonu ile açıklanabilir. Dolaşımda kollajenlerden I, III, V'e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Endotelial adezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (TNF-α gibi) ile ilişkiyi tetikler. Adiponek-

Tablo 1. GDM tanısında kullanılan test kriterleri.^{7,8}

Organizasyon	Glukoz yüklemesi (OGTT)	Modifiye kriterler	Plazma glukoz düzeyi (mg/dl)			
			Açlık	1. saat	2. saat	1. saat
ADA	100 g	Carpenter ve Coustan	≥95	≥180	≥155	≥140
	75 g		≥95	≥180	≥155	-
ACOG	100 g	NDDG veya Carpenter ve Coustan	≥105	≥190	≥165	≥145
DSÖ	75 g		≥126	-	≥140	-

ACOG ve ADA kriterlerine göre iki veya daha fazla değerin eşik değerin üzerinde olması gereklidir. DSÖ kriterlerine göre bir veya daha fazla değerin eşik değerin üzerinde olması gereklidir.^{6,10}

DM, Diabetes Mellitus; **GDM**, Gestasyonel Diabetes Mellitus; **ADA**, Amerikan Diyabet Derneği; **ACOG**, Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği; **DSÖ**, Dünya Sağlık Örgütü; **OGTT**, Oral glukoz tolerans testi.

tin, endotelial adhezyon molekülü olan ICAM-1 ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM)-1'in aktivitelerini anlamlı derecede azaltır. Ayrıca adiponektin, resistin ve visfatin gibi insülin etkinliğini düzenleyen ve beyaz yağ dokusundan salgılanan çok önemli hormonların da salgılanmasını düzenler.¹¹

Adiponektinin kollajen yapısındaki kısmı, kompleman faktör C1q, sürfaktan protein-A, sürfaktan protein-D, mannoz bağlayıcı protein ile aynı ailedendir. Bu özelliklerinden dolayı bir lipopolisakkarid (LPS) olan endotoksine yüksek afinite ile bağlanır. Bu etkiden dolayı endotoksemideki etkinliği, antiinflamatuvar özelliğinden ziyade LPS olan ilişkisine bağlanmıştır.

Yöntem

12 Mart 2005 ve 26 Şubat 2006 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gebe polikliniği ve Perinatoloji Bilim Dalı'nda değerlendirilen 274 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma tanı testi olarak düzenlendi.

Gebelik haftası son adet tarihine göre ve erken USG ölçülerine göre hesaplandı. Takip edilen gebelerin yaş, kilo, boy, vücut kütle indeksi

(VKİ), özgeçmiş, soygeçmiş, gravida, parite verileri ve tarama testi sonuçları kaydedildi. Çalışma grubundaki gebelerin tamamından diyabet tarama testleri yapılmadan önce 24-28 gebelik haftasında bir kez kuru tüpe 10 cc venöz kan alınarak serumları ayrıldı ve hedeflenen olgu sayısına ulaşana dek, aynı anda incelenmek üzere -80°C'de bekletildi. Yeterli olgu sayısına ulaşıncaya serum adiponektin düzeylerine bakıldı. İki yüz yetmiş dört gebenin tamamına 24-28 gebelik haftasında GDM tanı ve tarama testleri yapıldı. Tek aşamalı 2 saatlik 75 gr OGTT uygulanan gebe sayısı 125 idi. Test sonucu ADA'nın kriterleri dikkate alınarak (AKŞ: 95 mg/dl, 1. saat: 180 mg/dl ve 2. saat: 155 mg/dl) 2 veya üzeri değer pozitifliğinde GDM kabul edildi. İki aşamalı tarama-tanı testi uygulanan gebe sayısı 149 idi. 50 gr OGTT sonrası American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) kriterlerine göre 1. saat kan glukoz düzeyi ≥140 mg/dl olanlar tarama testi pozitif olarak kabul edildi. Tarama testi pozitif olanlara tanı testi 3 günlük standart diyet (günlük en az 250 gr karbonhidrat alımı) sonrası uygulandı. On iki ila on altı saatlik açlık sonrası kan örnekleri saat 8:00'den itibaren 0., 1., 2. ve 3. saatlerde alındı. Yüz gram OGTT'de Carpen-

ter ve Coustan'ın kriterleri (95 mg/dl, 180 mg/dl, 155 mg/dl, 140 mg/dl) dikkate alınarak 2 veya daha fazla pozitif değeri olanlara GDM tanısı konuldu.

Serum adiponektin düzeyi, ELISA esasına dayalı kit (Human adiponectin assaypro catalog no: EA2500-1) ile ölçüldü. Adiponektin düzeyleri; µg/ml birimiyle verildi. Statistical Package for Social Sciences (SPSS Release 11.5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak istatistiksel hesaplama yapıldı. Parametrik değişkenler için Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0.05'in altında ise anlamlı kabul edildi. ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri ile duyarlılık, özgüllük ve eğri altında kalan alan hesaplamaları yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplamda 274 gebe dahil edildi. 216 gebede gestasyonel diabetes mellitus tespit edilmezken 58 gebede gestasyonel diyabet geliştiği tespit edildi. İki aşamalı test uygulanan gebe sayısı 149 iken, tek aşamalı 75 gr OGTT uygulanan hasta sayısı 125 idi. Bu iki grup yaş, gravidite, multiparite, anneye ilişkin kilo ve VKİ, testin uygulandığı gebelik haftası açısından benzerdi.

149 hastadan oluşan iki aşamalı test grubunun 31'inde (%20.8) GDM tespit edilirken, 125 gebeden oluşan tek aşamalı test grubunun 27'sinde (%21.6) GDM tespit edildi. Toplam 274 hastanın 58'inde (%21.1) GDM olduğu görüldü. Yapılan testler sonucunda GDM tespit edilen ve

edilmeyen gebeler arasında 24-28. GH arasında bakılan serum adiponektin seviyesinde istatistiksel olarak ileri derece anlamlı fark saptandı. GDM'li gebelerin adiponektin düzeyleri 12.1 ± 5.6 µg/ml iken, GDM olmayanların adiponektin düzeyleri 17.1 ± 6.6 µg/ml olarak bulundu (p: 0.0001) (Tablo 2, Grafik 1). 274 hastaya uygulanan OGTT testi sonucu gebelerdeki adiponektin seviyeleri baz alınarak çizilen roc eğrisi sonucu eğri altında kalan (EAA) hesaplandı ve sonuçta EAA:0.706 olarak tespit edildi. [0.70, Confidence interval (CI) %95, 0.62-0.78 p:0.0001] Eşik değer adiponektin için 10,4 µg/ml alındığında duyarlılık %86, özgüllük %50, PPV %63 olarak saptandı. Eşik değer 5.6 µg/ml olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14, PPV %54 olarak hesaplandı. Eşik değer 27 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı (Tablo 3). 50 gr OGTT pozitif ve 100 gr OGTT negatif olan 38 hasta tespit edildi. Bu olgularla GDM tespit edilmeyen gruplarda adiponektin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Tartışma

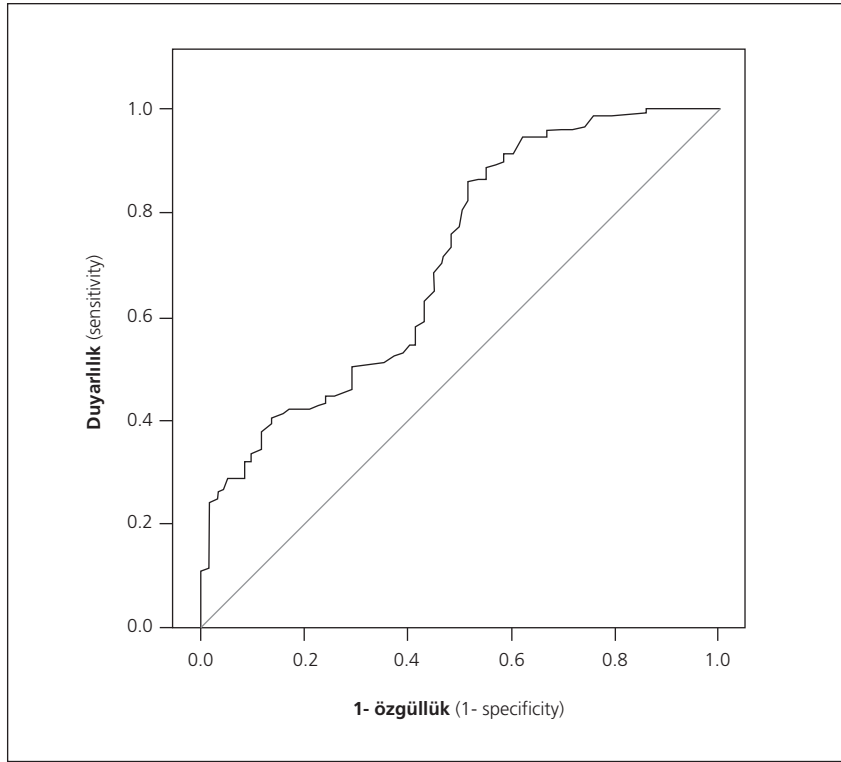
Gebelikte diyabet taraması yapılmasının gerekli olup olmadığı, taramanın tüm gebelere mi yoksa risk grubundaki kadınlara mı uygulanması gerektiği ve bu taramanın hangi yöntemle yapılacağı tartışma konusudur. GDM'nin bir çok popülasyonda %5'in altında olması taramanın

Tablo 2. GDM tespit edilen ve edilmeyen gruplarda ortalama serum adiponektin düzeyleri.

	Normal	GDM	p
Hasta sayısı (n)	216	58	
Adiponektin (microg/ml)	16.6±6.6	12.4±5.7	0.0001

p<0,05: Anlamlı

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus.



Grafik 1. GDM saptanan gebelerde serum adiponektin değerleri için roc eğrisi.

gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal bebek mortalitesini 4 kat arttırdığı dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmemektedir.¹² GDM gebelerin yaklaşık %3-5'inde saptanır, ancak bu oran topluma ve uygulanan teste göre %1-14 arasında değişebilir.^{13,14}

Ülkemizde yayınlanan GDM insidansları %1.23-%6.6 arasında bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda GDM oranı %21.1 olarak bulundu,

saptanan bu yüksek oranın hasta popülasyonuna, referans hastanesi olmamıza bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tek aşamalı ve iki aşamalı test uygulanan gebeler arasında GDM saptanma oranları arasında fark olmadığını gördük (%21.6'ya karşılık %20.8). GDM olgularında en belirgin fetal komplikasyon makrozomi ve buna bağlı gelişen obstetrik sorunlardır. Sereday

Tablo 3. GDM'li gebelerde çeşitli adiponektin değerlerine ait duyarlılık ve özgüllük değerleri.

Adiponektin düzeyi	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
5.6 µg/ml	100	14	54	100
10.4 µg/ml	86	50	63	92
15 µg/ml	54	59	25	82
20 µg/ml	28	48	12	71
27 µg/ml	11	100	100	80

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus, **PPV:** pozitif prediktif değer, **NPV:** negatif prediktif değer.

ve ark.'nın yaptıkları çalışmada gebelik komplikasyonu olarak makrozomi seçilerek; 50 g, 100 g, 75 g glukoz yükleme testlerinin duyarlılık ve seçiciliği karşılaştırılmış, en duyarlı yöntemin 50 g yükleme olduğu saptanmıştır. 75 g testinin en yüksek özgüllüğe sahip olduğu bulunmuş, bunu 100 g testinin takip ettiği görülmüştür. Aynı çalışmada iki aşamalı yaklaşımda takiplere gelmeyen gebeler olacağı düşünüldüğünde dezavantajlı olacağı belirtilmiştir. Bu bilgiler ışığında 75 g yükleme testinin tercih edilebileceği belirtilmiştir.¹⁵

Adiponektin (Acrp 30, AdipoQ, apM-1 veya GBP28) glukoz regülasyonu ve yağ asidi katabolizması da dahil olmak üzere bir dizi metabolik olayda rol oynayan protein yapıda bir hormondur. Adiponektin özellikle yağ dokusundan kana salınır. Adiponektinin kandaki düzeyi, vücuttaki yağ oranıyla ters orantılıdır. Maternal serum adiponektin düzeyleri, maternal vücut ağırlığı ve VKİ ile korelasyon göstermemektedir.

Gebelik sırasında toplam vücut su içeriği artmış olduğundan vücut ağırlığı ve VKİ erken postpartum dönemdeki adipozitenin değerlendirilmesinde iyi parametreler değildir. Maternal serum adiponektin konsantrasyonları serum glukoz ve insülin düzeyleri ile korelasyon göstermemektedir. Ancak, anneye ilişkin serum adiponektin düzeyleri ile anneye ilişkin açlık glukoz/insülin oranları arasında saptadığımız negatif ilişki adiponektinin glukoz yönetiminde/kontrolünde bir rolünün olabileceğini düşündürülebilir. Glukoz yönetiminin etkinliğinin bir sonucu olarak düzeylerinin değişiyor olması da mümkündür ve bu da adiponektini insülin duyarlılığında yararlı bir belirteç haline getirebilir. Gestasyonel diyabetli gebelerde anneye ilişkin adiponektin düzeyini araştıran çalışmalarda adiponektin düzeyindeki değişikliklerin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda GDM'lu gebelerin 2. trimester ortalama adiponektin düzeyi 12.4 µg/ml iken GDM olmayan gebelerin ortalama adiponektin düzeyi 16.6 µg/ml olarak bulunmuştur (p: 0.0001).

Adiponektin için eşik değer 5.6 µg/ml olarak alındığında her iki OGTT testinin genel verilerine bakıldığında duyarlılık %100, özgüllük %14 olarak hesaplandı. Eşik değer 27 µg/ml olarak alındığında ise duyarlılık %11, özgüllük %100 olarak hesaplandı. Bu bağlamda çalışmamızdaki verilere dayanılarak adiponektin düzeyi 5.6 µg/ml ve altında olan tüm hastalara GDM tanısı koyulabilir, adiponektin düzeyi 27 µg/ml ve üzerinde olan tüm hastalarda GDM olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda adiponektin düzeyi 5.6 µg/ml ve altında olan 8; 27 µg/ml ve üzerinde olan 25 hasta bulunmaktaydı.

Nicelik yerine niteliksel ölçüm de yapılabilir, yani test sonucu sayısal değer yerine pozitif veya negatif olarak verilebilir. Eşik değer 10.4 µg/ml olarak alınır ve duyarlılığın %86 olduğu düşünülürse, bu durumda 49 (tüm hastaların %18.2'si) hastaya tanı koyulabilecek ve OGTT uygulanmasına gerek görülmeyecek, 9 (tüm hastaların %4.2'si) hasta ise GDM olmalarına rağmen tanı koyulamayacaktır. Bu noktada belirtilmesi gereken, adiponektinin pahalı olması nedeniyle günümüz şartlarında adiponektinin OGTT'nin yerini alması mümkün değildir.

Sonuç

Çalışmamızda adiponektin üzerine çıkan sonuçlar literatür bulgularını destekler nitelikte gestasyonel diyabetli gebelerde de anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Bu bulgular doğrultusunda "serum adiponektin düzeyinin" gestasyonel diyabetin tanı ve tarama aşamasında kullanılabilecek bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Russell M A, Carpenter M W, Coustan, D R. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 4: 949-58.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84.
3. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl 1): S88-90.
4. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment* 2003; 326-338.
5. Uludağ S, Gezer A. Gebelik diabeti. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Uzmanlık Sonrası Güncel Gelişmeler Dergisi* 2005; 1: 2: 55-61.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl1: S5-S10.
8. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
9. Lu JY, Huang KC, Chang LC, Huang YS, Chi YC, Su TC, Chen CL, Yang WS. Adiponectin: a biomarker of obesity-induced insulin resistance in adipose tissue and beyond. *J Biomed Sci* 2008 Sep; 15: 565-76.
10. Meier CA, Thalmann S. White adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *Bull Acad Natl Med* 2007; 191: 4-5: 897-908.
11. Matarese G, Mantzoros C, La Cava A. Leptin and adipocytokines: bridging the gap between immunity and atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 3676-80.
12. Forsbach-Sanchez G, Tamez-Perez HE, Vazquez-Lara J. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med Res* 2005; 36: 291-9.
13. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675-84.
14. ACOG Practice Bulletin. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-38.
15. Sereday M, Damiano MM, Gonzalez CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2003; 17: 115-9.