



**T.C.  
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA  
GREMLİN-1, BMP-4 PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

**(Yüksek Lisans Tezi)**

**Yeşim ŞALCIOĞLU**

**Danışman  
Doç. Dr. Medeni ARPA**

**RİZE  
2025**

## KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Doç. Dr. Medeni ARPA danışmanlığında, Yeşim ŞALCIOĞLU tarafından hazırlanan *Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastalarında Gremlin-1, BMP-4 Parametrelerinin İncelenmesi* adlı bu tez çalışması 13/08/2025 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Hülya KILIÇ	
Üye	: Doç. Dr. Medeni ARPA	
Üye	: Prof. Dr. Ahmet MENTEŞE	

## ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastalarında Gremlin-1, BMP-4 Parametrelerinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.  
13/08/2025

**Yeşim ŞALCIOĞLU**

## ÖN SÖZ

Gestasyonel Diabetes Mellitus, gebelik sırasında ortaya çıkan ve glukoz intoleransı ile karakterize edilen önemli bir metabolik bozukluktur. Literatür incelendiğinde Kemik Morfogenetik Protein-4 ve Gremlin-1'in Tip 2 Diyabet ve insülin direnciyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. GDM tanısı için OGTT uzun yıllardır uygulanmakta olup tarama ve tanı kriterleri konusunda bir fikir birliğinin olmaması sonucunda farklı gebelere farklı kriterler kullanılarak tanı konulmaktadır bu da hastalığın hem yetersiz tanı hem de yetersiz yönetim altında olduğunu göstermektedir. Bu nedenle GDM tanısında klinisyenleri destekleyici biyobelirteçlere olan ihtiyaç güncelliğini korumaktadır. Bu tez çalışmasında GDM hastalarında Gremlin-1 ve BMP-4'ün rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

Bu tez çalışması bilgiye duyduğum merakın, bilime olan inancımın ve öğrenme tutkumun bir ürünü olarak ortaya çıkmıştır. Bu yolculukta yalnız olmadığımı ve birçok kıymetli insanın katkısıyla bu çalışmayı tamamladığı minnetle ifade ederim. Başta tez danışmanın olan bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her aşamada sabırla destek olan Doç. Dr. Medeni ARPA'ya; tezimizdeki katılımcıların tespiti ve verilerinin toplanmasındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK'e; akademik gelişimime katkı sağlayan, bilimsel bakış açımı geliştiren ders aldığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU, Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Prof. Dr. Hülya KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAĞ, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER'e yüksek lisans sürecinde tanıdığım ve daima desteğini hissettiğim kıymetli arkadaşım Sevda Nur BAKAR'a, iş hayatımın bana kazandırdığı enerji ve sevgisini hep hissettiğim kıymetli arkadaşım Beyza EROĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca daima yanımda olup maddi manevi desteklerini esirgemeyen sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Cumhuriyeti emanet ettiği gençlere yorulsanız dahi beni takip edeceksiniz diyen Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ün yolundan...

Yeşim ŞALCIOĞLU  
RİZE/2025

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	I
ETİK BEYAN .....	II
ÖN SÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER .....	IV
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
KISALTMALAR .....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. Diabetes Mellitus Tanımı .....	4
1.2. Diabetes Mellitus Prevalansı .....	4
1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....	5
1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması .....	5
1.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi .....	6
1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri .....	7
1.7. Gestasyonel Diabetes Mellitus Prevalansı .....	10
1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	11
1.9. Gestasyonel Diabetes Mellitus Patofizyolojisi .....	13
1.9.1. $\beta$ -Hücre Disfonksiyonu.....	14
1.9.2. Kronik İnsülin Direnci .....	15
1.9.3. Leptin .....	15
1.9.4. Adiponektin.....	16
1.9.5. Yağ Dokusu .....	17
1.9.6. Bağırsak Mikrobiyomu .....	17
1.9.7. Oksidatif Stres .....	18
1.10. Kemik Morfogenetik Proteinleri.....	18
1.10.1. BMP Sınıflandırması ve Yapısı .....	19
1.10.2. BMP Sinyali .....	22

1.11. Gremlin.....	24
1.11.1. Gremlin-1 Proteini .....	24
1.11.2. Gremlin-1 Etkileşimleri .....	25
1.11.3. Gremlin-1 İşlevi.....	26
2. MATERYAL METOT .....	33
2.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri .....	33
2.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi .....	33
2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri .....	33
2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri .....	33
2.3. Veri Toplama Yöntemi.....	34
2.4. Biyokimyasal Analizler .....	34
2.4.1. Serumda Gremlin-1 Seviyesinin Tespiti .....	34
2.4.1.1. Gremlin-1 Kit İçeriği.....	34
2.4.1.2. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü .....	35
2.4.1.3. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği.....	36
2.4.2. Serumda BMP-4 Seviyesinin Tespiti.....	36
2.4.2.1. BMP-4 Kit İçeriği .....	36
2.4.2.2. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit Protokolü .....	37
2.4.2.3. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği .....	38
2.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme .....	38
3. BULGULAR .....	39
4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER .....	43
4.1. Tartışma .....	43
4.2. Sonuç .....	47
4.3. Öneriler.....	47
KAYNAKÇA .....	48
ETİK KURUL KARARI .....	57

## Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

**Anabilim Dalı** : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
**Tez Türü** : Yüksek Lisans Tezi  
**Danışman** : Doç. Dr. Medeni ARPA  
**Hazırlayan** : Yeşim ŞALCIOĞLU  
**Yıl** : 2025  
**Sayfa Sayısı** : 57

### ÖZET

#### GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA GREMLİN-1, BMP-4 PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

Gestasyonel Diabetes Mellitus gebelik sırasında ortaya çıkan ciddi bir sağlık komplikasyonudur. GDM, gebelik sırasında başlayan değişken şiddette hiperglisemiye neden olan karbohidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gremlin-1'in yağ dokusu, Tip 2 Diabetes mellitus ve insülin direnci ile bağlantılı olduğu tanımlanmıştır. Literatürde GDM durumunda BMP-4 ve Gremlin-1 seviyelerinin incelendiği başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmanın hipotezi GDM hastalarında Gremlin-1 seviyelerinin arttığı, BMP-4 seviyelerinin ise azaldığı üzerine kurulmuştur. Bu çalışmada GDM'si olan ile sağlıklı gebeler arasında Gremlin-1 ve BMP-4 seviyelerinin karşılaştırılması ve Gremlin-1'in gebelikte diyabet gelişimdeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 37 kişi sağlık kontrol grubunu ve 35 kişi GDM olan grubu oluşturmuştur. Çalışma öncesi yapılan örneklem büyüklüğü analizine göre %95 güç için en az 72 katılımcının yer almasının yeterli olacağı tespit edilmiştir.

Çalışmada katılımcılar GDM ve sağlıklı olma durumuna göre gruplara ayrılmıştır. Ayrıca VKİ değerlerine göre 18-25 VKİ (normal kilolu) ve  $\geq 25$  VKİ (preobez/obez) olarak gruplandırılmışlardır. BMP-4 ve Gremlin-1 seviyelerinin tespiti için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmamızda VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup GDM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum Gremlin-1 seviyesi kontrol grubunda ve BMP-4 GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. VKİ değerlerine göre normal kilolu ve preobez/obez gruplarına ayrılan katılımcıların Gremlin-1 ve BMP-4 seviyeleri normal kilolu grupta daha yüksek bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. VKİ ile Gremlin-1 ve BMP-4 arasında düşük düzey negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Gebelik haftası arttıkça Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Gremlin-1 düzeyinin BMP-4 düzeyi ile pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyonu bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda Gremlin-1 kontrol grubunda ve BMP-4 GDM grubunda daha yüksek bulunması, gebelik diyabetindeki biyobelirteç profilinin Tip 2 DM'ye göre farklılık gösterebileceğini ve bu farklılığın gebelikteki fizyolojik kilo artışı sırasında oluşan vücut kompozisyonu değişikliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Gremlin-1 düzeyleri ile BMP-4 düzeyleri arasında güçlü ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmış olup, bu bulgu mevcut literatürle uyumludur.

**Anahtar Kelimeler:** Gestasyonel Diabetes Mellitus, Kemik Morfogenetik Protein-4, Gremlin-1, Tip 2 Diabetes Mellitus, Vücut Kütle İndeksi

**Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies**

**Department** : Medical Biochemistry  
**Thesis Type** : Master Thesis  
**Supervisor** : Assoc. Prof. Dr. Medeni ARPA  
**Author** : Yeşim ŞALCIOĞLU  
**Year** : 2025  
**Pages** : 57

**ABSTRACT**

**INVESTIGATION OF GREMLIN-1, BMP-4 PARAMETERS IN  
GESTATIONAL DIABETES MELLITUS PATIENTS**

Gestational Diabetes Mellitus is a significant health complication that arises during pregnancy. It is defined as carbohydrate intolerance of varying severity that leads to hyperglycemia, first recognized during pregnancy. Gremlin-1 has been identified as a factor associated with adipose tissue, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance parameters. However, to date, no study has investigated the levels of BMP-4 and its antagonist, Gremlin-1, in the context of GDM. The hypothesis of this study is that Gremlin-1 levels are increased, while BMP-4 levels are decreased in patients with GDM. The aim of this study is to compare serum levels of Gremlin-1 and BMP-4 between pregnant women with GDM and healthy pregnant controls, and to explore the potential role of Gremlin-1 in the development of diabetes during pregnancy.

The study included 72 participants who presented to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinic at Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital. Among them, 37 comprised the healthy control group, while 35 were diagnosed with GDM. A power analysis, based on a similar study in the literature, indicated that a minimum of 72 participants would be sufficient for statistical reliability. Participants in the study were divided into groups based on their GDM status and health condition. In addition, they were categorized according to BMI as 18–25 (normal weight) and  $\geq 25$  (pre-obese/obese). Serum levels of BMP-4 and Gremlin-1 were measured using the ELISA method.

In our study, a statistically significant difference was observed between the groups with respect to BMI, with the GDM group showing higher values compared to the control group. Although Gremlin-1 levels were higher in the control group and BMP-4 levels were higher in the GDM group, these differences were not statistically significant. When participants were stratified by BMI, Gremlin-1 and BMP-4 levels were higher in the normal weight group; however, no significant difference was found between the groups. A weak but significant negative correlation was identified between BMI and both Gremlin-1 and BMP-4. Furthermore, as gestational age increased, Gremlin-1 and BMP-4 levels significantly decreased. A strong and significant positive correlation was found between Gremlin-1 and BMP-4 levels.

In conclusion, the finding that Gremlin-1 levels were higher in the control group while BMP-4 levels were higher in the GDM group suggests that the biomarker profile in gestational diabetes may differ from that in type 2 diabetes mellitus, potentially due to body composition changes associated with physiological weight gain during pregnancy. Moreover, the strong and positive correlation between Gremlin-1 and BMP-4 levels is consistent with the existing literature.

**Keywords:** Gestational Diabetes Mellitus, Bone Morphogenetic Protein-4, Gremlin-1, Type 2 Diabetes Mellitus, Body Mass Index.

## KISALTMALAR

$\alpha$	:	Alfa
$\pm$	:	Artı eksi
$\beta$	:	Beta
$>$	:	Büyüktür
$\geq$	:	Büyük eşittir
$^{\circ}\text{C}$	:	Derece santigrat
-	:	Kısa çizgi
$<$	:	Küçüktür
$\leq$	:	Küçük eşittir
$\mu\text{L}$	:	Mikrolitre
®.	:	Registered
~	:	Yaklaşıklık
%	:	Yüzde
&	:	Ve
BMP	:	Kemik morfojenetik protein
BMP-2	:	Kemik morfojenetik protein-2
BMP2B	:	Kemik morfojenetik protein2B
BMP-4	:	Kemik morfojenetik protein-4
BMP-5	:	Kemik morfojenetik protein-5
BMP-6	:	Kemik morfojenetik protein-6
BMP-7	:	Kemik morfojenetik protein-7
BMP-8	:	Kemik morfojenetik protein-8
BMP2/4	:	Kemik morfojenetik protein 2/4 alt grubu
BMP5/6/7	:	Kemik morfojenetik protein 5/6/7 alt grubu
BMPR2	:	Kemik morfojenetik protein reseptör 2
CAN	:	Cerberus ve DAN
$\text{cm}^3$	:	Santimetreküp
DAN	:	Nöroblastoma ailesinde diferansiyel taramayla seçilmiş gen
DM	:	Diabetes mellitus
dL	:	Desilitre

ELİSA	:	Enzyme-linked immuno sorbent assay
GDM	:	Gestasyonel diabetes mellitus
HSPG	:	Heparan sülfat proteoglikan
IDF	:	Uluslararası diyabet federasyonu
IADPSG	:	Uluslararası diyabet ve gebelik çalışma grupları birliği
MAPK	:	Mitojenle aktifleşen protein kinaz
mm	:	Milimetre
mRNA	:	Mesajcı ribonükleik asit
ng	:	Nanogram
OR	:	Odds ratio
mm	:	Milimetre
PCOS	:	Polikistik over sendromu
Pg	:	Pikogram
SGLT-2	:	Sodyum glukoz kotransporter-2
SMAD	:	Small mothers against decopentaplegic
SMAD 1	:	Small mothers against decopentaplegic 1
SMAD 4	:	Small mothers against decopentaplegic 4
SMAD 5	:	Small mothers against decopentaplegic 5
SMAD 6	:	Small mothers against decopentaplegic 6
SMAD 8	:	Small mothers against decopentaplegic 8
Smurf1	:	SMAD specific e3 ubuquitinin protein ligase 1
TGF- $\beta$	:	Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$
TGF $\beta$ R	:	Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ reseptör
TGF $\beta$ R1	:	Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ reseptör 1
TGF $\beta$ R2	:	Dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$ reseptör 2
vb.	:	Ve benzeri, ve benzerleri, ve bunun gibi
vd.	:	Ve diğerleri
VEGFR2	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2
VKİ	:	Vücut kütle indeksi
vs.	:	Vesaire

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri.....	5
<b>Tablo 2.</b> GDM risk faktörleri.....	8
<b>Tablo 3.</b> GDM OGTT tabanlı tanı kriterleri.....	13
<b>Tablo 4.</b> BMP-4 ve özellikleri .....	19
<b>Tablo 5.</b> Human sandviç model Gremlin-1 ELISA kit içeriği.....	34
<b>Tablo 6.</b> Human sandviç model BMP-4 ELISA kit içeriği .....	36
<b>Tablo 7.</b> Kontrol ve GDM gruplarına ait değişkenlerin düzeyi.....	39
<b>Tablo 8.</b> Vücut kütle indeks gruplarına ait gruplarına ait değişkenlerin düzeyi.....	41
<b>Tablo 9.</b> Parametrelere ait korelasyon analizi tablosu .....	42

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Dünyada GDM prevalansı .....	11
<b>Şekil 2.</b> TGF- $\beta$ süper ailesi proteinleri .....	20
<b>Şekil 3.</b> BMP topolojisinin şematik diyagramı .....	21
<b>Şekil 4.</b> BMP'lerin yapısal organizasyonu .....	22
<b>Şekil 5.</b> BMP sinyal yolları .....	23
<b>Şekil 6.</b> Gremlin-1'den etkilenen reseptörden bağımsız ve reseptöre bağımlı moleküler yollar .....	25
<b>Şekil 7.</b> Gremlin-1'in yağ dokusunun homeostatik yeniden şekillenmesindeki rolü .	28
<b>Şekil 8.</b> Gremlin-1'in yağ dokusu disfonksiyonundaki patogenetik rolüne dair hipotez .....	29
<b>Şekil 9.</b> Serum Gremlin-1 konsantrasyon grafiği .....	36
<b>Şekil 10.</b> Serum BMP-4 konsantrasyon grafiği .....	38
<b>Şekil 11.</b> Kontrol GDM gruplarında VKİ grafiği .....	40
<b>Şekil 12.</b> Kontrol ve GDM gruplarında Gremlin-1 grafiği .....	40
<b>Şekil 13.</b> Kontrol ve GDM gruplarında BMP-4 grafiği .....	41

## GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM-Diyabet), pankreasın yeterince insülin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan ciddi, kronik bir hastalıktır. Diyabet önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetin hem vaka sayısı hem de prevalansı son birkaç on yılda istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Diyabetin her türü vücudun birçok yerinde komplikasyonlara yol açabilir ve genel olarak erken ölüm riskini artırabilir. Kontrolsüz diyabetin ortak bir etkisi olan yüksek kan şekeri, zamanla kalpte, kan damarlarında, gözlerde, böbreklerde ve sinirlerde ciddi hasara yol açabilir. Bu akut ve kronik komplikasyonları ile diyabet morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır (World Health Organization, 2016).

Gestasyonel diyabet mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen değişken şiddette hiperglisemiye neden olan karbohidrat intoleransı olarak tanımlanır (Virjee vd., 2001). GDM, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde ortaya çıkan bir diyabet türüdür (Choudhury vd., 2021).

Gebelikte başlayan diyabet olarak ilk defa 1824'te Almanya'da tanımlanmıştır (Bennewitz, 1824). İlk kez 1926 yılında Lambie, diyabet belirtilerinin gebeliğin beşinci veya altıncı ayında ortaya çıktığını bildirmiş ve ketojenik-anti-ketojenik dengeyi hesaplamak için 50 g oral glukoz yükleme testinin (OGTT) kullanmasını önermiştir (Lambie,1927).

Gestasyonel diyabet terimi 1957 yılında Carrington tarafından ortaya atılmış olsa da John O'Sullivan'ın yayınlarından sonra 1961 ve 1964 yıllarında daha fazla ilgi görmeye başlamıştır. 1957'de Wilkerson diyabet geliştirme riski yüksek hastalar için 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) öneren bir protokol geliştirmiştir. Ek olarak, hiçbir risk faktörü olmayan kadınlar için 2 basamaklı bir yaklaşımı önermiştir. Bu yaklaşıma göre 50g glukoz yüklemesinden sonra 1 saatlik kan şekeri ölçümü yapılır, anormal değerler var ise bunu 3 saatlik bir OGTT takip eder. 1990'da yapılan Üçüncü Uluslararası Çalıştayda, GDM geliştirme riski yüksek kadınların taranmasında 75 g 2 saatlik OGTT'nin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. 2008 yılında yapılan öncü Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonucu (HAPO) Çalışması, OGTT'de üç glukoz değerinin de (açlık, glukoz yüklemesinden 1 saat ve 2 saat sonra) bulunmasının önemini belirtmiştir (Bogdanet vd., 2020).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), GDM'nin küresel yaygınlığının %1 ile %14 arasında değiştiğini bildirmektedir. GDM için tarama standartları ve tanı kriterlerinde fikir birliği olmaması nedeniyle, ülkeler ve bölgeler arasında yaygınlığı karşılaştırmak zordur (McIntyre vd.,2019). GDM genellikle gebelik sırasındaki kronik insülin direnci sonrasında  $\beta$  hücresi disfonksiyonu sonucu geliştiği için hem  $\beta$  hücresi disfonksiyonu hem de insülin direnci GDM'nin patofizyolojisinin kritik bileşenlerini temsil eder (Plows vd.,2018).

Kemik morfogenetik proteinleri (BMP) TGF-  $\beta$  süper ailesinin alt üyesi olarak tanımlanmakta olup aktiviteleri 1960 yılında keşfedilmiştir. 1965 yılında Urist, demineralize edilmiş, liyofilize kemik segmentlerinin ektopik bölgelerine implante edildiğinde yeni kemik oluşumunu indükleyebildiğini göstermiş ve 1971 yılında, “Kemik Morfogenetik Proteini” ismini önermiştir (Marshall, 2005).

Bu proteinler çeşitli dokulardaki birçok hücre tipinin gelişiminde kritik bir rol oynar, hücre çoğalması ve farklılaşması, dış morfogenez, organogenez, embriyonik gelişim, apoptoz, kemotaksis ve çok çeşitli dokuların onarımının yanı sıra glukoz ve demir homeostazının modülasyonunda da rol oynar (Carreira vd., 2014.).

Sistein düğüm protein süper ailesinin bir üyesi olan Gremlin, hem dış hücre yüzeyinde hem de çeşitli hücre tiplerinin endoplazmik retikulum ve Golgide bulunan, oldukça korunmuş, glikozillenmiş, bir proteindir. Gremlin'in büyüme, farklılaşma ve gelişimdeki çeşitli süreçleri etkilediği ve birçok durumda BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 ile heterodimerizasyon yoluyla bu ligandların reseptörlerine bağlanma yeteneğini engellediği bildirilmiştir (Dolan vd.,2005).

Gremlin-1, doku oluşumu ve embriyonik gelişimin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan salgılanan bir BMP antagonisti olarak bilinmektedir. İlk kez 1997'de tanımlanmasından bu yana Gremlin-1'in yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser ve doku fibrozunda rol oynayan çok işlevli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Gremlin-1'in aktivitesi, BMP veya vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2) veya heparan sülfat proteoglikanları (HSPG'ler) gibi zar reseptörleri ile etkileşimi aracılığıyla gerçekleşmektedir (Plows vd.,2018).

Bu çalışmada, GDM tanısı almış gebeler ile sağlıklı gebelerde Gremlin-1 ve BMP-4 düzeyleri karşılaştırılarak, bu proteinlerin patofizyolojideki olası rollerinin araştırılması amaçlanmıştır. Gremlin-1'in yağ dokusu homeostazı ve insülin

yanıtlarıyla ilişkili olduğu, özellikle diyabet, obezite ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi metabolik bozukluklarda merkezi bir düzenleyici görev üstlendiği gösterilmiştir (Grillo vd., 2005). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sadece Gremlin-1 değerlendirilmiş olup, GDM olgularında bu proteinin insülinojenik indeks ile pozitif ilişkisi saptanmıştır (Deischinger vd., 2023). Gremlin-1'in BMP sinyal yoluna olan antagonistik etkisi göz önüne alındığında, BMP-4'ün bu bağlamda incelenmemiş olması mevcut çalışmamızı özgün kılmaktadır. Bu yönüyle Gremlin-1 ile birlikte BMP-4 düzeylerinin değerlendirilmesi, GDM'nin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve literatüre yeni bir perspektif sunulmasına katkı sağlayacaktır.



## **1. GENEL BİLGİLER**

### **1.1. Diabetes Mellitus Tanımı**

Diabetes Mellitus, pankreasın yeterli miktarda insülin üretememesi veya vücudun üretilen insülini etkin bir şekilde kullanamaması sonucu gelişen, ciddi ve kronik bir halk sağlığı sorunudur. Son birkaç on yılda, diyabetin hem vaka sayısı hem de yaygınlığı sürekli bir artış göstermektedir. Bulaşıcı olmayan bir hastalık olmasına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü tarafından epidemi olarak kabul edilmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017). Tedavi edilmediğinde yüksek kan şekeri, kalp, kan damarları, göz, böbrek ve sinir gibi dokularda ciddi hasarlara yol açabilir. Bu akut ve kronik komplikasyonları ile diyabet, morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Gebelikte kötü kontrol edilen kan şekeri, fetal ölüm ve diğer komplikasyon riskini artırır (World Health Organization, 2016).

### **1.2. Diabetes Mellitus Prevalansı**

IDF Diyabet Atlası'nın 10. edisyonunda diyabetin yaygınlığında dünya çapında sürekli bir artış olduğu ve diyabetin bireyler, aileler ve toplumlar için önemli bir sağlık ve refah sorunu oluşturduğu ifade edilmektedir. 20-79 yaş arası 537 milyon yetişkin diyabetle yaşamaktadır bu da her 10 kişiden 1'ini temsil etmektedir. 2030 yılına gelindiğinde bu sayının 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Yetişkin diyabetlilerin 4'te 3'ünden fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. 2021'de diyabet, 6,7 milyon ölümlle sonuçlanmış ve bu, her 5 saniyede bir ölüme denk gelmektedir. Avrupa'da ise her 11 yetiştikten biri (yaklaşık 61 milyon) diyabetle yaşamaktadır. Diyabetli yetişkin sayısının 2030 yılında 67 milyona, 2045 yılında ise 69 milyona ulaşması bekleniyor. 2021 yılında diyabet nedeniyle 1,1 milyon ölüm diyabet nedeniyle gerçekleşmiştir (IDF Diabetes Atlas, 2025). Ülkemizde 1998 yılında yetişkin popülasyonda yürütülen Türk Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP-I) araştırmasında yaşa göre ayarlanmış diyabet sıklığı %7,2 olarak bulunmuştur. TURDEP II çalışması 2010 yılında yapılmış ve diyabet sıklığı %16,5'e yükselmiştir (Satman vd., 2013).

### 1.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet ve prediyabetin tanısında; açlık plazma glukozu (APG), 75 gram glukoz yüklemesi ile gerçekleştirilen iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikemik hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyleri temel tanısal parametreler olarak kullanılmaktadır. Tanı konulmadan önce, kullanılan testin mutlaka tekrar edilmesi veya diğer testle doğrulanması gerekmektedir. Tanı kriterleri Tablo 1’de sunulmuş olup, bu kriterlerden yalnızca birinin karşılanması tanı için yeterli kabul edilir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017).

**Tablo 1.** Diyabet ve prediyabet tanı kriterleri

TANI	TANI YÖNTEMİ			
	Açlık Plazma Glukozu (mg/dL)	OGTT 2. Saat Plazma Glukozu (mg/dL)	HbA1c (%)	Random Plazma Glukozu (mg/dL)
<b>PREDİYABET</b>				
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125	-	-	-
Bozulmuş Glukoz Toleransı	-	140-199	-	-
Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu	100-125	140-199	-	-
Yüksek Risk Grubu	-	-	5,7-6,4	-
<b>DIABETES MELLİTUS</b>				
Aşikar Diyabet	≥126	≥200	≥6,5	≥200

**Kaynak:** (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017)

### 1.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırılması

Diabetes mellitus, etiyolojik sınıflandırmaya göre dört ana gruba ayrılmaktadır: Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), Tip 2 Diabetes Mellitus (Tip 2 DM), Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ve spesifik nedenlere bağlı diyabet formları (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2017)

Tip 1 DM, genellikle otoimmün mekanizmalarla gelişen  $\beta$ -hücre destrüksiyonu ile karakterizedir; bu süreç immün aracılı olabileceği gibi idiyopatik de olabilir. Tip 2 DM ise başlıca insülin direnci temelinde gelişen ve buna eşlik eden insülin sekresyon bozuklukları ile seyretmektedir. Spesifik nedenlere bağlı diyabet formları ise;  $\beta$ -hücre fonksiyonuna ilişkin genetik defektler, insülin etkisine yönelik genetik bozukluklar, ilaçlar ya da kimyasal ajanlara bağlı diyabet, enfeksiyonlar, nadir görülen immün aracılı diyabet tipleri ve diyabetin eşlik ettiği çeşitli genetik sendromlar şeklinde alt kategorilere ayrılmaktadır. (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2025).

### **1.5. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve Tarihçesi**

Diabetes mellitus MÖ 1500'den beri bilinmektedir (Ghalioungui, 1987). İlk kez 1824'te Almanya'da gebelik sırasında ortaya çıkan diyabet tanımlanmış olup (Bennewitz, 1824) 1926 yılında Lambie, diyabet belirtilerinin gebeliğin beşinci veya altıncı ayında ortaya çıktığını bildirmiştir. Ketojenik-anti-ketojenik dengeyi hesaplamak için 50 g oral glukoz yükleme testinin (OGTT) kullanımını savunmuştur (Lambie, 1927). "Gestasyonel diyabet" terimi ilk olarak 1957 yılında Carrington tarafından literatüre kazandırılmış olmakla birlikte John O'Sullivan'ın 1961 ve 1964 yıllarında yayımladığı çalışmalar sonrasında daha fazla dikkat çekmiş ve klinik ilgi görmeye başlamıştır. 1957'de Wilkerson diyabet geliştirme riski yüksek olan hastalar için 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) öneren bir protokol geliştirmiştir. Ek olarak, hiçbir risk faktörü olmayan kadınlar için 2 basamaklı bir yaklaşımı önermiştir. Bu yaklaşıma göre 50g glukoz yüklemesinden sonra 1 saatlik kan şekeri ölçümü yapılır, anormal değerler var ise bunu 3 saatlik bir OGTT takip eder (McIntyre vd., 2019).

1979'da Norbet Freinkel öncülüğünde gerçekleştirilen Birinci Uluslararası Çalıştay'ında GDM taramasının 24 ile 28. gebelik haftaları arasında yapılması gerektiği önerisi yapılmıştır. Bu öneri 1984'te GDM ile ilgili İkinci Uluslararası Çalıştay'da güncellenmiş olup tüm gebe kadınların yenilen en son öğünden veya öğün saatinden bağımsız olarak 50g OGTT ile glukoz intoleransı açısından taranması gerektiği ve tanı amaçlı olarak 100g OGTT'nin kullanılması gerektiği sonucuna varılmıştır. 1990'da yapılan Üçüncü Uluslararası Çalıştay'da, GDM geliştirme açısından yüksek riskli kadınların taranmasında 75 g glukoz yüklemesi ile

gerçekleştirilen 2 saatlik OGTT'nin kullanılması gerektiğiyle ilgili fikir birliğine varılmıştır. 2008 yılında gerçekleştirilen öncü Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) Çalışması, oral glukoz tolerans testinde (OGTT) elde edilen üç glukoz ölçümünün (açlık glukozu, glukoz alımından 1 saat ve 2 saat sonraki değerler) gebelik sonuçları açısından klinik önemine dikkat çekmiştir (Bogdanet vd., 2020).

GDM, gebelik sürecinde başlayan veya ilk kez gebelik sırasında tanı alan, değişken derecelerde hiperglisemiyle seyreden karbohidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (Virjee vd., 2001). Plasentadan salınan hormonlar maternal adaptasyonu sağlamakla görevlidir. Bu adaptasyon ile gebelik sırasında fetal enerji ihtiyacı karşılanır. Gebelik sürecinde artan insülin direnci, maternal hiperglisemiye yol açmakta ve bunun sonucunda plasental geçişle fetüse daha fazla glukoz ulaşmaktadır. Bu fizyolojik adaptasyon sürecinin bozulması GDM gelişimine neden olur. Doğumun ardından genellikle maternal glukoz düzeyleri normal sınırlara gerilese de bu bireylerde ilerleyen yıllarda tip 2 DM gelişme riski yaklaşık %70 olarak bildirilmektedir (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2025). GDM, gebelik döneminde en sık gözlenen metabolik bozukluk olup tüm gebeliklerin yaklaşık %14'ünü etkilemektedir. GDM yalnızca akut dönemdeki fetomaternal ve neonatal komplikasyonlarla sınırlı kalmayıp, ileri yaşam dönemlerinde tip 2 diyabet, hipertansiyon, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadeli sağlık sorunlarının gelişimi açısından da önemli bir risk göstergesi olarak değerlendirilmektedir (Metzger vd., 2010).

### **1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus Risk Faktörleri**

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre ileri anne yaşı, etnik köken, gebelik diyabeti öyküsü ve Tip 2 DM aile öyküsü gibi bir dizi GDM risk faktörü tanımlanmıştır. Geleneksel odak noktası gebelik sırasında tespit edilen risk faktörleri olmasına rağmen, elde edilen veriler GDM gelişiminde perikonsepsiyon ve prekonsepsiyon dönemlerindeki risk faktörlerinin önemli rolü olduğunu desteklemektedir. Daha önceki gebelikte GDM öyküsünün olması, gebelik öncesi dönemde glukoz intoleransının olması, özellikle birinci derece akrabalarda tip 2 DM öyküsü bulunması, önceki gebelikte makrozomi ( $\geq 4500\text{g}$ ) ve polihidramnios öyküsü, önceki gebelikte annenin aşırı kilo alımı ( $> 20\text{ kg}$ ), açıklanamayan nedenlerle gerçekleşen fetal kayıp, fazla

kilolu ya da obez olmak ( $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), ileri yaş, polikistik over sendromu (PKOS) varlığı, gebelikten önce sağlıklı beslenme faktörleri, gebelikten önce ve gebelik sırasında inaktif yaşam tarzı GDM için önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Choudhury vd., 2021).

**Tablo 2.** GDM risk faktörleri

---

Yüksek riskli etnik gruplar (Hispanik, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Asyalı, Yerli Avustralyalı)
İleri anne yaşı
Ailede diyabet öyküsü
Fiziksel inaktivite
Daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü
Daha önce olumsuz gebelik sonlanımları
Gebelik öncesi fazla kilolu olma ( $>25 \text{ kg/m}^2$ )
Gebelik öncesi prediyabet öyküsü
Polikistik over sendromu
Gebelikte normalin üzerinde kilo artışı
Gebelikte glukozüri varlığı
Sigara içme öyküsü

---

**Kaynak:** (Choudhury vd., 2021)

İleri anne yaşı, GDM gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, katılımcıların %95'inden fazlasını beyaz etnik kökene sahip kadınların oluşturduğu büyük ölçekli prospektif bir çalışmada, 40 yaş üzerindeki kadınlarda GDM görülme sıklığının %9,8 olduğu ve bu oranın 30 yaş altı kadınlara kıyasla (%4,1) iki kattan daha fazla olduğu raporlanmıştır (Padhi vd., 2020).

Coğrafi ve etnik köken GDM için bir risk faktörüdür. Farklı ülkeler arasında GDM prevalansında önemli değişiklikler görülmüştür. Çok etnikli popülasyonlara sahip ülkelerde Avustralya, ABD ve Kanada gibi ülkelerde etnik kökenler arasında GDM prevalansında açısından farklılıklar tespit edilmiştir. Kuzey Kaliforniya'da GDM prevalansı en yüksek Filipinli ve (%10,9) ve Asyalı kadınlarda (%10,2) bulunmuş olup Hispanik olmayan beyazlar (%4,5) ve Afrika kökenli Amerikalılar (%4,4) arasında ise en düşük bulunmuştur. Avustralya'da, Güney Asya kökenli kadınların GDM riski, Avustralya veya Yeni Zelanda kökenli kadınlara göre dört kat daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç Güneydoğu Asya popülasyonunda GDM prevalansının daha yüksek olmasıyla da tutarlıdır (Wu vd., 2019).

Değiştirilebilir yaşam tarzı faktörleri GDM için önemli bir risk oluşturur. Gebelikten öncesinde vücut kitle indeksi (VKİ)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  yani fazla kilolu veya obez olmak GDM için en belirgin ve güçlü risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Sigara maruziyeti ise gebelik öncesi VKİ ve diğer bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak GDM gelişme olasılığını artırmaktadır. Buna karşılık hem gebelik öncesinde hem de gebelik süresince düzenli fiziksel aktivite, GDM riskini azaltıcı etkiler göstermektedir. Ayrıca maternal diyetin içeriği ve beslenme kalitesi de GDM gelişimini etkileyen belirleyici unsurlar arasında yer almaktadır. Gebelikte düşük plazma D ve C vitamini düzeyleri ve yüksek yağ alımı GDM gelişme riskini artırır. Vücut yağlanması ve fiziksel aktiviteden bağımsız olarak GDM riskini potansiyel olarak artıran çeşitli diyet faktörlerini belirlemiştir. Bunlar arasında şekerli içecekler, kızarmış yiyecekler, hayvansal yağ ve proteinin daha fazla tüketilmesi yer almaktadır. Ayrıca düşük karbohidrat içeriğine sahip, yüksek oranda hayvansal yağ ve protein içeren Batı tipi diyetin (özellikle kırmızı et, işlenmiş et ürünleri, rafine tahıllar, patates kızartması ve pizza gibi gıdaların yüksek tüketimiyle karakterize edilen beslenme şeklinin) GDM riskini artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık, yüksek lif içeren gıdalar, kuruyemişler, meyveler, yeşil yapraklı sebzeler, kümes hayvanları ve balık tüketimi gibi sağlıklı besin öğelerini içeren Akdeniz diyeti, GDM riskini azaltıcı bir beslenme modeli olarak önerilmektedir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, GDM gelişiminin büyük ölçüde önlenabilir olduğunu ve bunun, gebelik öncesinde sağlıklı bir diyetin benimsenmesi, vücut kitle indeksinin  $< 25 \text{ kg/m}^2$  düzeyinde tutulması, günlük  $\geq 30$  dakika düzenli fiziksel aktivite yapılması ve sigara kullanımından kaçınılması ile mümkün olabileceğini göstermektedir. Ancak hem gebelik öncesi hem de gebelik süresince bu davranışların insülin duyarlılığı ve pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonları üzerindeki etkilerine ilişkin verilerin sınırlı olması nedeniyle, söz konusu yaşam tarzı faktörlerinin kronik etkiler mi yoksa yalnızca gebelik döneminde ortaya çıkan akut etkiler mi oluşturduğu hâlen netlik kazanmamıştır (Kim vd., 2019).

Ayrıca ortaya çıkan veriler diyet ve yaşam tarzı faktörlerinin yanı sıra çevresel ve psikososyal faktörler de GDM gelişim için bir risk olduğunu göstermektedir. Örnek olarak polibromlu difenil eterler ve perflorooktanoik asit gibi kalıcı organik kirleticilere ve endokrin bozuculara daha fazla maruz kalmak artan GDM riskiyle ilişkilendirilmiştir. Dahası, birinci ve ikinci trimesterdeki depresyon, artan GDM

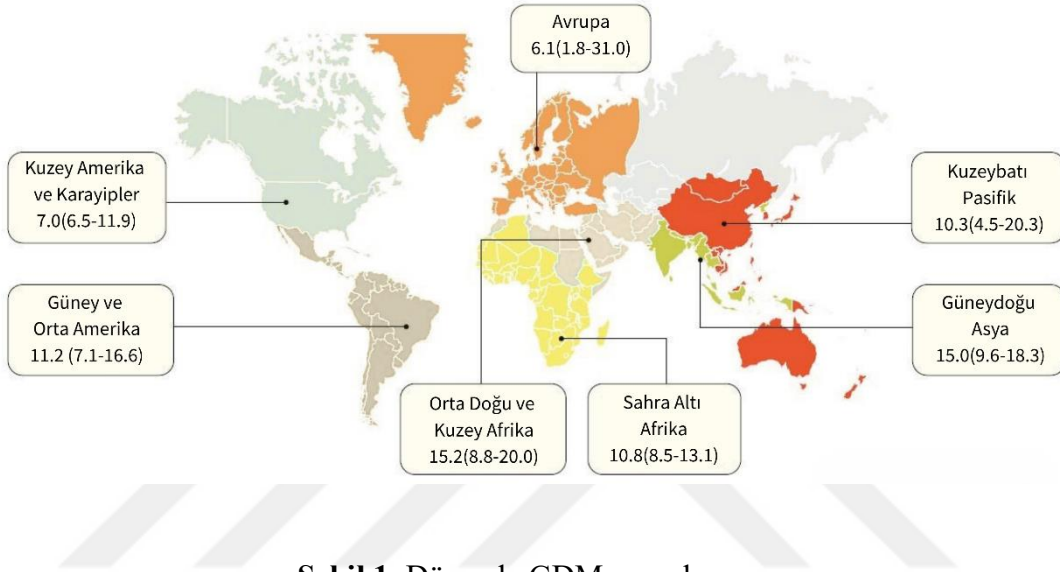
riskiyle prospektif olarak ilişkilendirilmiştir. Genetik kalıtımın GDM etiyolojisinde rol oynadığı düşünülse de spesifik genetik faktörlerin GDM ile ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, yedi gendeki tek nükleotid polimorfizminin (SNP) insülin salgılanmasını düzenlemede rol oynayarak GDM riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum GDM patogenezinde pankreas adacık  $\beta$ -hücre kompanzasyonunun önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Ancak GDM'nin etiyolojisine genetik katkıların daha iyi anlaşılmasını sağlamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Cuilin vd., 2013).

### **1.7. Gestasyonel Diabetes Mellitus Prevalansı**

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), GDM küresel prevalansının %1 ile %14 arasında değiştiğini bildirmektedir. Ancak GDM için kullanılan tarama yaklaşımları ve tanı kriterlerinde henüz küresel düzeyde bir görüş birliği sağlanamamış olması, ülkeler ve bölgeler arasındaki prevalans oranlarının karşılaştırılmasını güçleştirmektedir. Ayrıca GDM'nin tarihsel olarak farklı şekillerde tanımlanmış olması, gestasyonel dönemde ilk kez saptanan ancak daha önceden var olan (tanı konulmamış) diyabet ile gerçek GDM vakalarının ayrımını zorlaştırmaktadır. Bu duruma ek olarak yıllar içerisinde tanı kriterlerinde meydana gelen değişiklikler de GDM insidansı ve prevalansına ilişkin verilerin karşılaştırılabilirliğini sınırlamaktadır. Bu faktörlerden kaynaklanan varyasyonları dikkate alarak 2005 ile 2015 yılları arasındaki çalışmalara dayanarak GDM'nin küresel yaygınlığı incelenmiştir (Zhu vd., 2016). Aynı yöntemler kullanarak Ağustos 2015 ile Aralık 2018 arasında yayınlanmış çalışmaları da dahil edilerek DSÖ bölgelerine göre genel olarak güncellenen GDM yaygınlık haritası ve ülkeye özgü GDM yaygınlık tahminleri oluşturulmuştur. GDM yaygınlığı Orta Doğu ve bazı Kuzey Afrika ülkelerinde %15,2 ile en yüksektir. Bunu Güneydoğu Asya %15,0, Batı Pasifik %10,3, Güney ve Orta Amerika %11,2, Sahra Altı Afrika %10,8, Kuzey Amerika ve Karayipler %7,0 ile takip eder. En düşük GDM prevalansı ve prevalanstaki en geniş çeşitlilik %6,1 ile Avrupa'da gözlemlenmektedir (McIntyre vd., 2019).

Türkiye'de GDM prevalansına ilişkin veriler, zamanla artan bir eğilimi ortaya koymaktadır. 2011 yılında gerçekleştirilen TURDEP I çalışmasında GDM prevalansı

%6,5 olarak bildirilmiştir. Ulusal düzeyde GDM prevalansı ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla yürütülen ve 2019 yılında yayımlanan TURGEP çalışmasında ise bu oran %16,2 olarak saptanmıştır. Çalışmada, farklı coğrafi bölgeler arasında GDM prevalansı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca, GDM gelişme riskinin artan anne yaşı ile birlikte yükseldiği gösterilmiş; hiçbir risk faktörü taşımayan kadınlarda dahi GDM gelişme oranı %4,5 olarak bulunmuştur (Satman vd., 2013).



Şekil 1. Dünyada GDM prevalansı

**Kaynak:** McIntyre vd., 2019

### 1.8. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

OGTT ilk olarak Conn tarafından tanımlanmış ve 100 yıldan uzun süredir klinik uygulamada kullanılmaktadır. O'Sullivan ve Mahan'ın GDM'nin tespiti için uygun tarama ve tanı kriterlerini bulmak amacıyla 1964'te OGTT'nin ilk sistematik değerlendirmesini yapmalarından bu yana tartışma konusu olmuştur. Uluslararası fikir birliğine ulaşmak için onlarca yıl süren girişimlere rağmen GDM tanı kriterleri konusunda fikir birliğine varılamamıştır (McIntyre vd., 2019). Bu nedenle, GDM için tarama ve tanı kılavuzları ülkeler ve büyük küresel topluluklar arasında değişmektedir. GDM taramasının temel yönleriyle ilgili olarak GDM için neden ve nasıl tarama yapılması gerektiği, evrensel tarama ile seçici tarama, tek basamaklı kriterler ile iki basamaklı kriterler, birinci trimester ile ikinci trimesterde tarama gibi birçok farklılık söz konusudur (Bhavadharini vd., 2016). GDM için tarama ve tanı kriterleri konusunda

bir fikir birliğinin olmaması sonucunda, farklı gebelere farklı kriterler kullanılarak tanı konulmaktadır. Sonuç olarak, GDM'nin tarama ve tanı teknikleri dünya çapında tek tip değildir ve bu da GDM'nin hem yetersiz tanı hem de yetersiz yönetim altında olduğunu göstermektedir. GDM için evrensel olarak kabul görmüş bir tanı tekniğinin olmaması dünya çapında karşılaştırmaları sorunlu hale getirmiştir (QiuHong vd., 2019).

OGTT, Tip 2 DM ve GDM'yi teşhis etmek için mevcut olan "altın standart" testtir (Koivunen vd., 2020) 2010 yılında Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), GDM tanısına yönelik bir bildiri yayınladı. 2013 yılında hem WHO hem de Endokrin Derneği kılavuzlarını revize etti ve IADPSG'nin önerdiği kriterlerin GDM tanısında kullanılmasını kabul ettiler. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu da bu yaklaşımı destekleyerek standart tanı testini 2 saatlik 75 g OGTT olarak onaylamıştır (McIntyre vd., 2019).

Ülkemizde GDM tarama ve tanısı için 24.-28. gebelik haftaları arasında tek basamaklı ve iki basamaklı yaklaşımdan biri uygulanmaktadır. Her iki yaklaşım da Tablo 3'te gösterilmiştir. Diyabet tanısı almamış gebelerde, eğer bir veya birden fazla risk faktörü mevcutsa, ilk prenatal muayenede standart tanı kriterlerine göre GDM açısından tarama yapılması önerilmektedir. Daha önce diyabet tanısı almamış ve risk faktörleri bulunmayan gebelere ise 24.-28. gebelik haftaları arasında 75 g glukozla tek basamaklı OGTT ya da iki basamaklı OGTT uygulanmalıdır. İki basamaklı yöntemde, öncelikle 50 g glukoz yükleme yapılır ve bir saat sonraki plazma glukoz düzeyi değerlendirilir. Bu değerin  $\leq 140$  mg/dL olması normal kabul edilirken,  $\geq 180$  mg/dL olması doğrudan GDM tanısı ile ilişkilidir. Glukoz düzeyi 140–180 mg/dL arasında ise ikinci basamak değerlendirme yapılmalıdır. İkinci basamakta, 100 g glukoz ile gerçekleştirilen OGTT'de aşağıdaki eşik değerlerden en az ikisinin aşılması GDM tanısı için yeterlidir: Açlık  $\geq 95$  mg/dL, 1. saat  $\geq 180$  mg/dL 2. saat  $\geq 155$  mg/dL 3. saat  $\geq 140$  mg/dL. Bu tanı algoritması, GDM'nin erken tanınmasını ve yönetimini amaçlayarak anne ve fetüs sağlığı açısından olası komplikasyonların önlenmesine katkı sağlamaktadır (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2025).

**Tablo 3.** GDM OGTT tabanlı tanı kriterleri

Kriterler	Basamak	Glukoz Eşiği (mg/dl)					
		Glukoz (g)	Saat (s)	Açlık	1. Saat	2. Saat	3. Saat
O'Sullivan ve Mahan-1964	2 Basamaklı	100g	3 Saat	90	165	145	125
DSÖ-1999	1 Basamaklı	75g	2 Saat	126	-	140	-
ADA-2004	2 Basamaklı	100g	3 Saat	95	180	155	140
IADPSG-2010	1 Basamaklı	75g	2 Saat	92	180	153	-
DSÖ-2013 (Revize)	1 Basamaklı	75g	2 Saat	92	180	153	-

**Kaynak:** McIntyre vd., 2019

### 1.9. Gestasyonel Diabetes Mellitus Patofizyolojisi

Sağlıklı bir gebelik sürecinde, annenin fizyolojisi büyüyen fetüsün artan ihtiyaçlarını karşılayabilmek amacıyla çeşitli adaptasyonlar geçirir. Bu adaptasyonlar kardiyovasküler, renal, hematolojik, respiratuvar ve metabolik sistemleri kapsamaktadır. Metabolik adaptasyonların en önemlilerinden olanlardan biri, insülin duyarlılığındaki değişikliklerdir. Gebeliğin erken dönemlerinde, maternal insülin duyarlılığı artış gösterir. Bu artış, glukozun yağ dokusunda depolanmasını destekleyerek ilerleyen gebelik haftalarında artacak enerji gereksinimlerine bir hazırlık işlevi görür (Di Cianni et al., 2003). Ancak gebelik ilerledikçe, östrojen, leptin, kortizol, progesteron, plasental laktojen ve plasental büyüme hormonu gibi çeşitli plasental ve maternal hormonların düzeylerinde belirgin bir artış meydana gelir. Bu hormonal değişimler, fizyolojik bir insülin direnci durumunu tetikler (Catalano, 1991). Bu süreç sonucunda, maternal kan glukoz düzeyleri hafifçe yükselir ve glukozun plasenta yoluyla fetüse geçişi kolaylaşarak fetal büyümenin desteklenmesi sağlanır. Aynı zamanda, artan insülin direnci, hepatik glukoz üretimini ve lipolizi teşvik ederek hem kan şekeri düzeylerinde hem de serbest yağ asitleri konsantrasyonlarında artışa

neden olur (Phelps et al., 1981). Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, glukoz homeostazını korumak için gebe kadınların pankreas  $\beta$ -hücrelerinin hipertrofisi ve hiperplazisi ve ayrıca glukozla uyarılan insülin salgılanmasının artması yoluyla bu değişiklikleri telafi ettiğini göstermektedir. Gebeliğe yönelik normal metabolik adaptasyonlar tüm gebeliklerde yeterli düzeyde gerçekleşmez ve bu da GDM ile sonuçlanır. GDM, sıklıkla gebelik sırasında gelişen kronik insülin direncine karşı pankreatik  $\beta$  hücrelerinin yeterli yanıt verememesi, yani  $\beta$  hücresi disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Bu nedenle hem insülin direnci hem de  $\beta$  hücresi fonksiyon bozukluğu, GDM'nin patofizyolojisinde temel ve birbiriyle ilişkili iki kritik bileşen olarak kabul edilmektedir (Plows vd., 2018).

### **1.9.1. $\beta$ -Hücre Disfonksiyonu**

Pankreatik  $\beta$ -hücrelerin temel işlevi, dolaşımdaki glukoz düzeyine yanıt olarak insülinin sentezlenmesi, depolanması ve uygun şekilde salınımının sağlanmasıdır. Bu hücreler, kan glukoz konsantrasyonunu yeterince algılayamadığında veya bu algıya uygun düzeyde insülin yanıtı oluşturamadığında ortaya çıkan durum  $\beta$ -hücre disfonksiyonu olarak tanımlanır.  $\beta$ -hücre disfonksiyonunun, kronik enerji fazlalığına karşı gelişen uzun süreli ve aşırı insülin üretiminin bir sonucudur (Weir et al., 2001). Bununla birlikte bu disfonksiyona yol açan moleküler mekanizmalar oldukça karmaşık ve çok yönlüdür (DeFronzo et al., 2009). Disfonksiyon, insülin biyosentezinin farklı aşamalarında ortaya çıkabilir: proinsülin sentezi, translasyon sonrası modifikasyonlar, granüllerin oluşumu ve depolanması, glukoz duyarlılığının kaybı ya da insülin granüllerinin eksositozunda bozulma gibi çeşitli basamaklarda görülebilir. Sonucunda glukoz homeostazı bozulur ve özellikle gebelik gibi artan metabolik taleplerin olduğu dönemlerde GDM gelişme riski belirgin şekilde artar. (Prentki vd., 2006).

$\beta$ -hücre disfonksiyonu insülin direnciyle daha da kötüleşir. Azalmış insülin uyarılı glukoz alımına yanıt olarak ek insülin üretmek zorunda kalan  $\beta$ -hücreleri hiperglisemiye daha fazla katkıda bulunur.  $\beta$ -hücre disfonksiyonunun başlamasıyla birlikte, hiperglisemi ve insülin direncinin eşlik ettiği ve bu faktörlerin karşılıklı olarak birbirini daha da kötüleştirdiği patofizyolojik bir kısır döngü oluşur. Bu döngü, ilerleyici  $\beta$ -hücre disfonksiyonunu tetikleyerek glukoz metabolizmasındaki bozulmanın derinleşmesine neden olur (Ashcroft et al., 2017).  $\beta$ -hücre sayısının da

glukoz homeostazının önemli bir belirleyicisi olduğunu ileri sürülmektedir; glukotoksisitenin zamanla  $\beta$ -hücre apoptozuna yol açtığı düşünülmektedir. Tip 2 DM hastalarından alınan pankreas örnekleri  $\beta$ -hücre kütlelerinde %40-60 oranında bir azalma gösterilmiştir. Azalmış  $\beta$ -hücre hiperplazisi de GDM'de suçlanan unsurlardandır. Sonuç olarak azalmış  $\beta$ -hücre kütleleri,  $\beta$ -hücre sayısındaki düşüş,  $\beta$ -hücre fonksiyonundaki bozulma ya da bu üç faktörün birlikte görülmesi GDM patogenezinin önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Delghingaro-Augusto et al., 2009).

### **1.9.2. Kronik İnsülin Direnci**

Hücrelerin insüline yeterli yanıt verememesi durumunda insülin direnci gelişir. Moleküler düzeyde bakıldığında, insülin direnci genellikle insülin sinyal iletim yollarındaki bozulmaların bir sonucudur ve bu durum, glukoz taşıyıcısı 4'ün (GLUT4) plazma membranına yetersiz translokasyonu ile kendini gösterir. GLUT4, glukozun hücre içerisine alımından sorumlu başlıca taşıyıcıdır ve glukozun enerji üretiminde kullanılmasını sağlar. GDM olgularında insülinle uyarılan glukoz alım oranının fizyolojik gebelikle karşılaştırıldığında yaklaşık %54 oranında azaldığı bildirilmiştir (Catalano, 2014). Bu durumda insülin reseptörü sayısı çoğunlukla korunmuş olsa da reseptörün azalmış tirozin fosforilasyonu ya da artmış serin/treonin fosforilasyonu insülin sinyal azaltır (Barbour et al., 2007). Ayrıca, IRS-1 (insülin reseptör substratı-1), fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) ve GLUT4 gibi insülin sinyal yollarında görev alan anahtar düzenleyicilerin ekspresyon düzeylerinde ve/veya fosforilasyon durumlarında meydana gelen değişikliklerin GDM'nin moleküler patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Catalano, 2014).

### **1.9.3. Leptin**

İnsülin direnci gibi, normal gebelikte bir miktar leptin direnci de ortaya çıkar. Leptin direnci GDM'de artarak hiperleptinemiye neden olur (Honorat, 2015). Gebelik süresince plasenta, önemli miktarda leptin sentezler ve dolaşımdaki leptin düzeylerinin büyük bir kısmından sorumlu hale gelir (Masuzaki et al., 1997). GDM olgularında, plasental leptin üretiminin artış gösterdiği bildirilmiştir; bu artışın, muhtemelen plasental düzeyde gelişen insülin direncine bağlı olarak ortaya çıktığı

düşünülmektedir. Sonuç olarak gelişen hiperleptinemi, maternal dolaşımdaki leptin fazlalığını daha da artırır. Artmış leptin düzeylerinin, plasenta aracılığıyla amino asit taşınmasını kolaylaştırdığı ve bu mekanizmanın fetal büyümeyi aşırı şekilde destekleyerek makrozomiye katkı sağladığı öne sürülmektedir (Pérez-Pérez et al., 2013).

#### **1.9.4. Adiponektin**

Adipositler tarafından salgılanan bir hormon olan adiponektinin plazma konsantrasyonları yağ dokusu miktarı ile ters orantılıdır ve obezlerde adiponektin seviyeleri genellikle düşüktür. GDM vakalarında da adiponektin düzeylerinde belirgin azalma gözlemlenmiştir (Williams et al., 2004). Leptinin aksine, adiponektin insülin direnci ile daha güçlü ve belirgin bir ilişki göstermektedir (Retnakaran et al., 2004). Bu bulgular adiponektin için obeziteden bağımsız olarak GDM patogenezinde kritik bir görev üstlendiğini ifade etmektedir. Adiponektin, insülin sinyalleşmesini ve yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi inhibe eder (Yamauchi vd., 2002). Bunu, insüline duyarlı hücrelerde IRS-1'in etkisini kolaylaştıran AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) ve transkripsiyon faktörü peroksisom proliferatör aktive reseptör alfa'yı (PPAR $\alpha$ ) aktive ederek yapar. Buna ek olarak adiponektin, insülin gen ekspresyonunu ve insülin granüllerinin  $\beta$ -hücrelerinden ekzositozunu artırarak insülin salgılanmasını uyarır (Kishida vd., 2012).

Adiponektin, plasentanın sinsitiotrofoblast hücrelerinde de düşük konsantrasyonda ifade edilir. Burada düzenleme tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interlökin (IL)-6 ve leptin gibi sitokinler tarafından yapılır (Chen vd.,2006). Plasental adiponektinin normal gebelik ve GDM'deki rolü belirsizdir (Fasshauer, 2014). Ancak mevcut kanıtlar, adiponektin ilişkili bozukluğun plasenta insülin sinyal iletimini ve amino asit taşınmasını etkileyerek fetal büyümeyi sınırladığını göstermektedir. Bu bağlamda plasentadaki adiponektin gen metilasyonu, maternal glukoz intoleransı ve fetal makrozomi ile ilişkilendirilmiştir (Bouchard vd., 2012).

### 1.9.5. Yağ Dokusu

Öceden sadece pasif bir enerji deposu olarak değerlendirilen yağ dokusunun 1994'te leptinin keşfi ile temel bir endokrin organ olduğunu gösterilmiştir. Yağ dokusu yalnızca enerji depolamakla kalmaz aynı zamanda yağlar leptin ve adiponektin gibi adipokinler ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin salgılanmasında aktif olarak görev alır (Plows vd., 2018).

GDM, yağ hücresi farklılaşmasında azalma ve yağ hücresi boyutunda artma (hipertrofi) ile ilişkilidir. Bu duruma insülin sinyal düzenleyicilerinin, yağ asidi taşıyıcılarının ve PPAR $\gamma$  gibi temel yağ hücresi transkripsiyon faktörlerinin azalmış gen ifadesinin azalmasıyla kendini gösterir (Lappas vd., 2014). İnsülin direnci ve azalmış yağ hücresi farklılaşması birlikteliği, periferde glukotoksisite ve lipotoksisiteye sebep olur. Bu durum Tip 2 DM ve GDM'de kas ve karaciğerde lipit birikimi ile ilişkilidir (Kautzky-Willer vd., 2003).

### 1.9.6. Bağırsak Mikrobiyomu

Bağırsaktaki mikrobiyal organizmalar olarak ifade edilen bağırsak mikrobiyomu GDM de dahil olmak üzere metabolik hastalıklara katkıda bulunabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bağırsak mikrobiyomu, erken doğum, emzirme, diyet bileşimi ve antibiyotik kullanımı gibi durumlardan etkilenebilir. Bağırsak mikrobiyomunun, gebelik sırasında da dahil olmak üzere metabolik olarak sağlıklı ve obez bireylerde farklılık gösterdiği bildirilmiştir (Gomez-Arango vd., 2016). GDM'si olan gebelerin dışkı bakterileri üzerine yapılan bir çalışmada, normoglisemik gebelikle karşılaştırıldığında Firmicutes filumunun oranının azaldığı, buna karşın Prevotellaceae ailesinin oranının arttığı bildirilmiştir (Fugmann vd., 2015). Firmicutes diyet kaynaklı polisakkaritlerini metabolizmasında rol oynar ve bu GDM ile ilişkili bazı diyet risk faktörlerinin rolünü açıklayabilir. Kırmızı et ve diğer hayvansal protein kaynakları Firmicutes seviyelerini düşürür, yüksek lifli bir diyet ise artırır (David vd., 2014). Prevotellaceae ailesi bağırsak mukus tabakasını parçalayarak bağırsak geçirgenliğinin artmasına katkıda bulunan bakterilerdir. Bağırsak geçirgenliği, zonulin (ZO-1) gibi sıkı bağlantı proteinlerinin düzenleyici etkisi altındadır. Artan "serbest" plazma/serum ZO-1, Tip 1 DM, Tip 2 DM ve GDM ile ilişkilidir. Artan bağırsak geçirgenliği ile inflamatuvar medyatörlerin

bağırsaktan geçişini kolaylaştığı ve bu şekilde insülin direncine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Jayashree vd., 2014).

### **1.9.7. Oksidatif Stres**

Hücrelerdeki pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres, proteinleri, lipitleri ve DNA'yı etkileyerek hücrel hasara yol açar ve bu hasar GDM de dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır (Lappas vd., 2011). Oksidatif stres hiperglisemik bir ortam ilişkilidir. GDM durumunda aşırı serbest radikal ürettiği bunla birlikte serbest radikal temizleme mekanizmalarının da işlevinde bozulma meydana geldiği bildirilmiştir (Zhu vd., 2015). Reaktif oksijen türleri insülin duyarlı glukoz alımını IRS-1 ve GLUT4'e etki ederek engeller (Pessler vd., 2001). Bununla birlikte kas ve karaciğerde glikojen sentezini yavaşlatırlar. Proinflamatuvar sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$ , NADPH oksidaz 4 (NOX4) gibi reaktif oksijen kaynaklarının üretimini artırarak oksidatif stresin şiddetlenmesine katkıda bulunabilir (Manea vd., 2010). Arıca oksidatif stres ile homosisteinin de GDM patogenezinde dahil olduğu düşünülmektedir.  $\beta$ -hücrelerinin az miktarda homosisteine maruz kalması bile işlev bozukluğuna ve insülin salgısının bozulmasına yol açabilir. Folik asit, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> ve B<sub>12</sub> dahil olmak üzere B vitaminleri homosistein homeostazı için gereklidir ve bu mikro besinlerin eksikliklerinin ve dengesizliklerinin GDM ile ilişkili olmasının nedenlerinden biri de bu durumun olabileceği ileri sürülmüştür (Bo vd., 2005).

### **1.10. Kemik Morfogenetik Proteinleri**

BMP, TGF-  $\beta$  süper ailesinin alt üyesi olarak tanımlanmakta olup aktiviteleri 1960 yılında keşfedilmiş. 1965 yılında Urist, demineralize edilmiş, liyofilize kemik segmentlerinin ektopik bölgelerine implante edildiğinde yeni kemik oluşumunu indükleyebildiğini göstermiştir. 1971 yılında, "Kemik Morfogenetik Proteini" ismi önerilmiştir (Urist,1965; Bessho vd., 1991). Demineralize kemik matriksinin ektopik bölgelerinde de kemik oluşumunu indükleyebildiğinin gösterilmesiyle bu düşük moleküler ağırlıklı kemik glikoproteinlerinin ektopik kemik oluşumunun uyarılmasından sorumlu olduğu kanıtlandı (Bessho vd., 1991). BMP'ler osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, kondrositler ve trombositler tarafından

sentezlenir ancak üretimleri kemikle sınırlı değildir. Çünkü hücre fonksiyonlarının gelişiminde de önemli bir rol oynarlar (Joseph vd., 2004).

**Tablo 4.** BMP-4 ve özellikleri

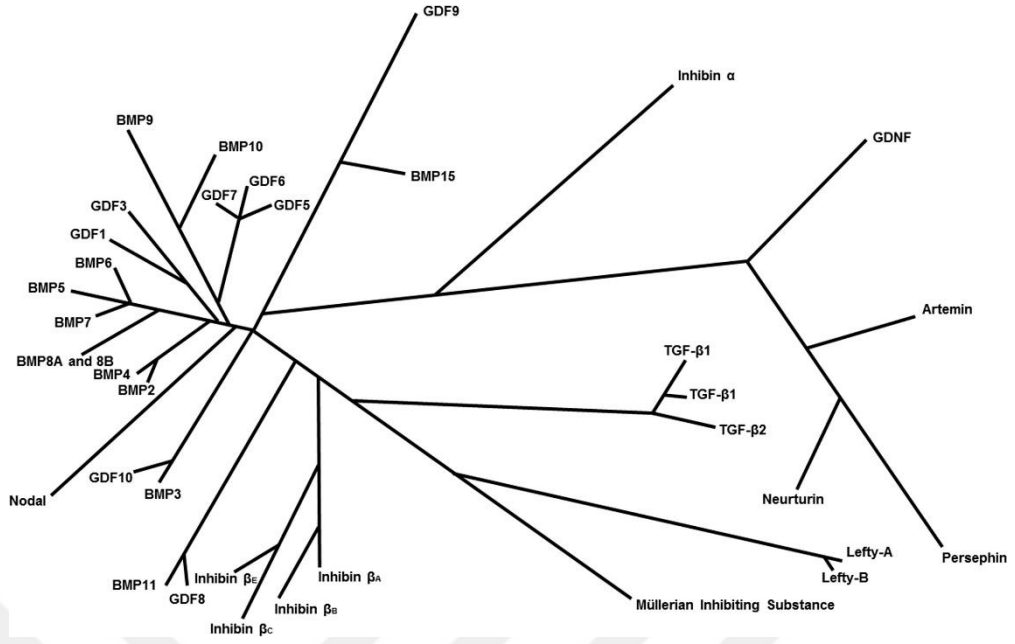
Ligand	Diğer İsmi	Doku Konumu	Reseptör	Sinyal	Antagonist	Alt Grubu
BMP-4	BMP-2B	İntramembranöz kemik, kas, kıkırdak, rahim, böbrek, bağırsak, dişler, karaciğer, tükürük bezi, pankreas, kalp, yumurtalıklar, sperm, kıl folikülü, akciğer	ALK3 ALK6 BMP2	SMAD1 SMAD5 SMAD8	Follistatin Chordin Noggin Cerberus Gremlin DAN Follistatin-like-protein 1	BMP2/4

**Kaynak:** (Carreira vd., 2014)

Bu proteinler çeşitli dokulardaki birçok hücre tipinin gelişiminde kritik bir rol oynar, hücre çoğalması ve farklılaşması, dış morfogenez, organogenez, embriyonik gelişim, apoptoz, kemotaksis ve çok çeşitli dokuların onarımında rol oynar, ayrıca glukoz homeostazı ve demir homeostazının modülasyonunda rol oynar. BMP'ler, mezenkimal kök hücrelerin osteoblastik soy hattına doğru farklılaşmasını sağlayarak endokondral/intramembranöz kemikleşme ve kondrojenesi başlatır, iskelet bütünlüğünün korunması ve kemik kırıklarının iyileşmesi için kritik öneme sahiptir (Carreira vd., 2014).

### 1.10.1. BMP Sınıflandırması ve Yapısı

Bugüne kadar, tüm üyeleri gerçekten osteogenik olmasa da dizi benzerliklerine ve bilinen işlevlerine göre yaklaşık 20 farklı insan BMP'si bulunmuş ve alt ailelere gruplandırılmıştır (Şekil 2). Bu nedenle, BMP-1, prokollajen I, II ve III'ün C-terminusunu kesen ve in vivo kıkırdak oluşumunu indükleyebilen bir metalloproteaz olduğu için TGF- $\beta$  süper ailesine ait değildir (Kessler vd., 2014).

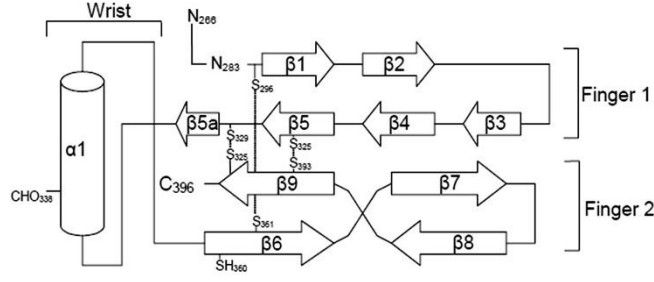


**Şekil 2.** TGF-β süper ailesi proteinleri

**Kaynak:** (Carreira vd., 2014).

TGF-β süper ailesi proteinleri, insanlarda ve diğer türlerde protein dizi benzerliklerine göre sınıflandırılır. BMP ailesi, amino asit dizilerine göre dört alt aileye ayrılabilir: BMP-2 ve 4 (%80 homoloji); BMP-3, BMP-3B (GDF10); BMP-5, 6, 7, 8a ve 8b (%78 homoloji); BMP-12, 13, 14. BMP3 ve BMP-13, BMP negatif düzenleyici veya kemik oluşumunun inhibitörü olarak etki eder (Carreira vd., 2014).

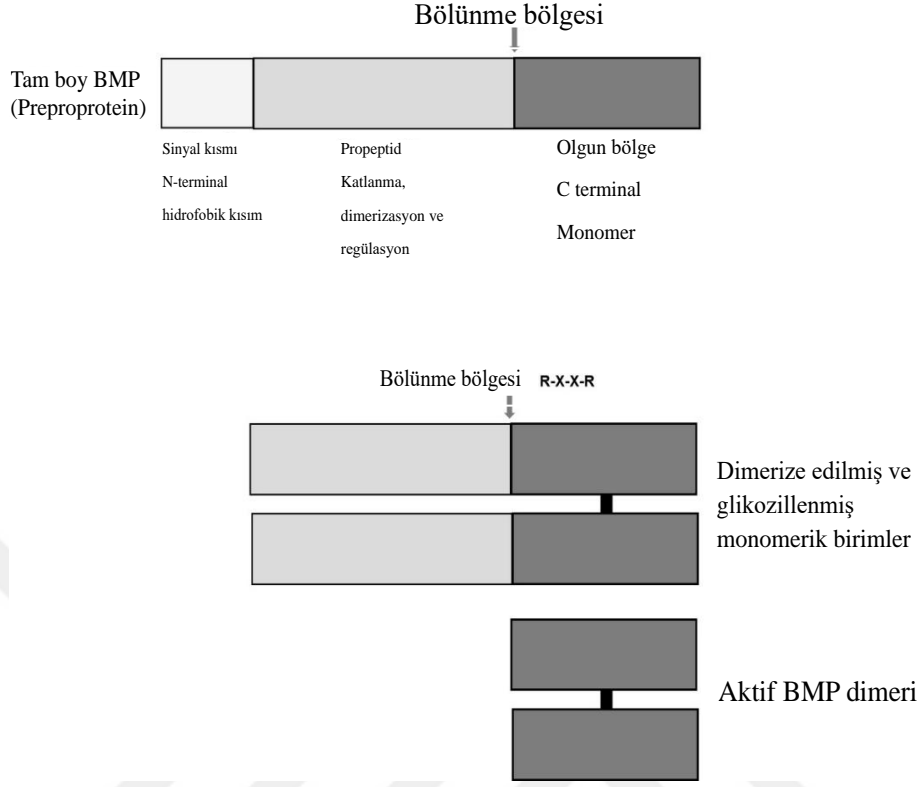
BMP'ler, yedi korunmuş sistein kalıntısı da dahil olmak üzere yaklaşık 120 amino asitten oluşan dimerik moleküllerdir; bunlardan altısı oldukça korunmuştur ve üç molekül içi disülfür bağıyla bağlanmış bir sistein düğüm motifinden oluşur (Şekil 3). Başka bir sistein, moleküller arası bir sistin köprüsü aracılığıyla dimerin stabilizasyonunda rol oynar. BMP ailesinin bazı üyeleri, (GDF3, GDF9 ve GDF9B), bu sisteinin eksikliğinden dolayı kovalent olmayan dimerler oluşturabilir (Liao vd., 2003).



**Şekil 3.** BMP topolojisinin şematik diyagramı

**Kaynak:** (Liao vd., 2003)

BMP'ler hücre içinde büyük ve inaktif öncüller olarak sentezlenir ve proteini salgı yoluna, uygun katlanmayı sağlayan bir pro-domain'e ve bir C-terminal olgun peptide yönlendiren bir N-terminal hidrofobik sinyal peptidi (50-100 amino asit) taşır (Miyazono vd., 1988) (Şekil 3). Bu proteinler ayrıca vücuttaki stabilitelelerini ve yarı ömürlerini artıran ve reseptör bağlantısının özgüllüğünü belirleyen N- ve O-glikozilasyon için yerlere sahiptirler (Heinecke vd., 2009). Kemik indüksiyonu için ön koşul olan dimerizasyondan sonra, pro-domain olgun ve aktif homodimerler veya heterodimerler üretmek için bir konsensüs Arg-X-X-Arg bölgesinde proteolitik olarak kesilir (Constam vd., 1999) (Şekil 4). BMP-2 ve BMP-4 ayrıca ikincil bir kesme bölgesinde bir Furin konsensüs motifine sahiptir. BMP'ler homodimer veya heterodimer olarak aktifken, bazı çalışmalar, BMP-4/7, BMP-2/6, BMP-2/7, BMP-15/GDF9 ve BMP-2b/7 için gösterildiği gibi hem in vitro hem de in vivo olarak, birkaç BMP heterodimerinin BMP homodimerlerine göre artmış potansiyelini göstermektedir. BMP'ler, memeli gelişimi sırasında kemik oluşumunda yaygın olarak bilinen rollere sahiptir ve çok yönlü işlevler sergiler. Kemikte, osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, kondrositler, trombositler ve endotel hücreleri BMP'leri üretir. BMP'lerin düzenleyici etkileri, hedef hücre tipine, farklılaşma aşamasına, yerel BMP konsantrasyonuna ve diğer salgılanan proteinlerle etkileşimlere bağlıdır. BMP'lerin kemik rejenerasyonunu ve kırık iyileşmesini hızlandırmadaki etkinliği hayvan modelleri ve klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiştir. BMP'ler, karmaşık bir hücre sinyalizasyon sisteminde diğer büyüme faktörleriyle birlikte hareket eder (Carreira vd., 2014).



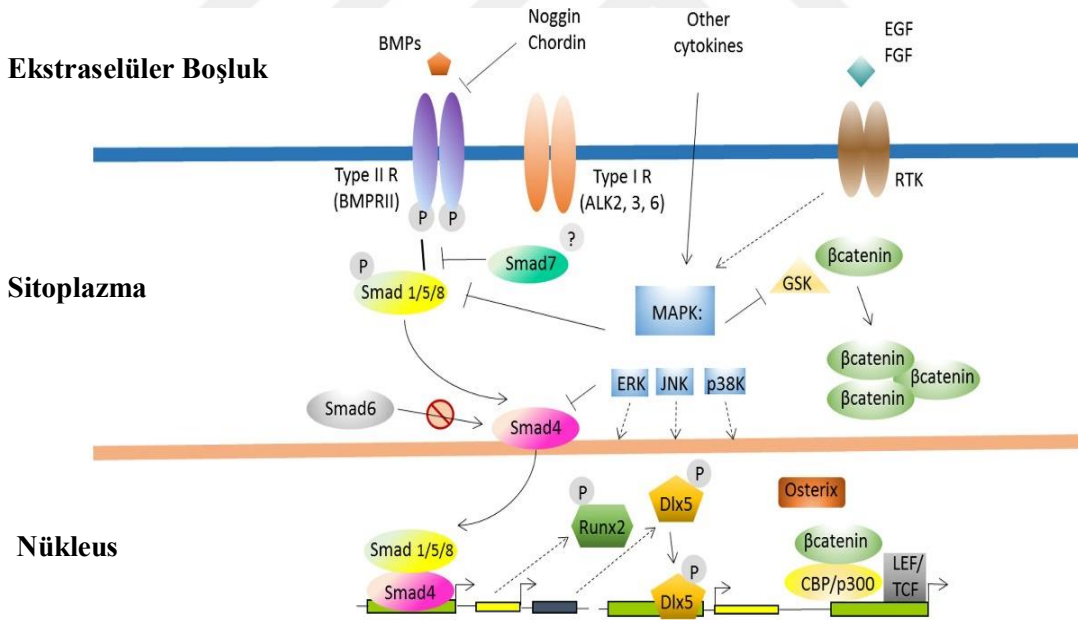
**Şekil 4.** BMP'lerin yapısal organizasyonu

**Kaynak:** (Carreira vd., 2014)

### 1.10.2. BMP Sinyali

BMP'ler, hücre içi ve hücre dışı moleküller tarafından düzenlenir. BMP sinyal yolunun antagonistleri olarak hareket eden hücre dışı ve hücre içi düzenleyiciler, reseptörlere bağlanabilir veya BMP ligandlarının sinyal iletimini engelleyebilir ve böylece kemik oluşumunu azaltabilir. 15'ten fazla BMP antagonisti bilinmektedir ve dört grupta sınıflandırılmıştır: (a) Neuroblastoma (Dan) ailesi (Dan, PRDC/GRem2, Gremlin, Cerberus/Cer1, Coco/Dand5, Caronte, USAG-1, Sclerostin/SOST, Dante/Dte); (b) Bükülmüş gastrulasyon (Tsg), (c) Kordin ailesi (Kordin, Ventroptin/Kordin benzeri-1/Neuralin 1, Kordin benzeri-2, Kielin, Nel, Crossveinless2/BMPER, Brorin, Brorin benzeri, Noggin) ve Follistatina ve (d) FLRG. Osteoblastlardaki Noggin ekspresyonu sınırlıdır ve işlevi osteoblastik soyun farklılaşmamış ve farklılaşmış hücrelerindeki BMP'lerin etkilerini engeller membranöz kemikleşmeyi inhibe eder ve uzun gelişimini ve kondrogenezi önler (Bragdon vd.,2011).

BMP'ler, Tip I (BMPR-I) ve Tip II (BMPR-II) serin treonin kinaz reseptörlerinden oluşan bir hetero-tetramerik kompleks transmembran reseptörüne bağlanır (Şekil 5). Bu reseptörler bir N-terminal ekstraselüler ligand bağlanma alanı, bir transmembran alanı ve bir intraselüler bölge içerir. Tip II reseptörleri sürekli olarak aktiftir ve fosforile edilmiştir. Aktifleştirilmiş BMPR-II, oligomerizasyon sırasında Tip IA BMP reseptörünün (BMPR-IA veya ALK3) ve Tip IB (BMPR-IB veya ALK6) reseptörünün (BMP kaynaklı sinyal kompleksi, BISC) devreye girmesini ve fosforilasyonunu teşvik eder. Bu, mitogen aktive protein kinazı (MAPK) içeren Smad-bağımsız yolun aktivasyonuna yol açar (Zhang vd., 2005). Her iki reseptör de hem kanonik Smad bağımlı (TGF- $\beta$ /BMP ligandları, reseptörleri ve Smad'lar) hem de kanonik olmayan Smad bağımsız (p38 mitogen-aktive protein kinaz yolu, MAPK) yollar için vazgeçilmezdir. Fosforilasyon sırasında, Tip I reseptörü R-Smads'ı devreye sokar, bu da Smad'a bağlı yolun (Smads 1, 2, 3, 5 veya 8 aracılığıyla) aktivasyonuna yol açar ve birkaç hedef genin transkripsiyonunu düzenler (Rosenzweig vd., 1995).



Şekil 5. BMP sinyal yolları

Kaynak: (Carreira vd., 2014)

### 1.11. Gremlin

Sistein düğüm protein süper ailesinin bir üyesi olan Gremlin, hem dış hücre yüzeyinde hem de çeşitli hücre tiplerinin endoplazmik retikulum ve Golgide bulunan, oldukça korunmuş, glukozlanmış, bir proteindir. BMP antagonistlerinin DAN ailesinin bir üyesi olan bu genin büyüme, farklılaşma ve gelişimdeki çeşitli süreçleri etkilediği, birçok durumda BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 ile heterodimerizasyon yoluyla bu ligandların reseptörlerine bağlanma yeteneğini engellediği bildirilmiştir (Dolan vd., 2005).

Gremlin-1, doku oluşumu ve embriyonik gelişimin düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan BMP antagonisti olarak bilinmektedir. İlk kez 1997'de tanımlanmasından bu yana Gremlin-1'in yara iyileşmesi, inflamasyon, kanser ve doku fibrozunda rol oynayan çok işlevli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Diğerlerinin yanı sıra, Gremlin-1'in aktivitesi, BMP'ler veya VEGFR2 veya HSPG'ler gibi zar reseptörleri ile etkileşimi aracılığıyla gerçekleşir. Artan kanıtlar, Gremlin-1'in yağ dokusunun homeostazında merkezi bir rol oynadığını da vurgulamaktadır. Gremlin-1, Tip 2 DM, obezite ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında rol oynamaktadır (Grillo vd., 2023).

#### 1.11.1. Gremlin-1 Proteini

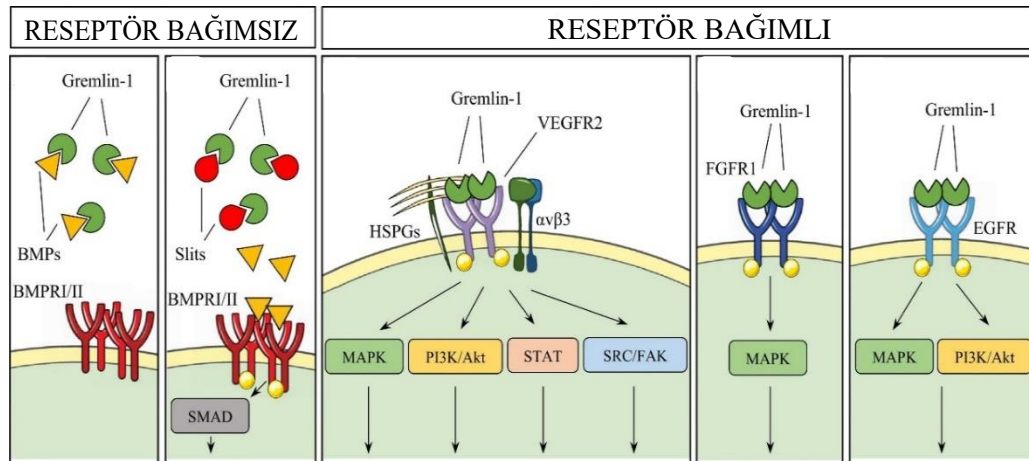
Gremlin-1 geni 15q13.3 kromozomunda lokalizedir ve moleküler ağırlığı 20.682 Da ve 184 amino asit içerir. Gremlin-1 oldukça bazik bir proteindir (pI=9.53). Aminoasit dizisi protein salgılanması için bir N-terminal sinyal peptidi içerir. Endoplazmik retikulumda lokalizedir ve salgılandıktan sonra HSPG'lerine bağlandığı hücre yüzeyine adsorbe edilmiş halde bulunur. Gremlin-1, serin ve tirozin kalıntılarının (Ser77, Ser140 ve Ser142) fosforilasyonu, asparagin 42 üzerinde N-glikozilasyon ve treonin 66 üzerinde O-glikozilasyon dahil olmak üzere birkaç translasyon sonrası modifikasyona uğrar (Lilia vd., 2000). Gremlin-1 fosforilasyonunun işlevi bugüne kadar bilinmemekle birlikte, Chen B ve meslektaşları Gremlin-1 glikozilasyonunun Slit1 proteiniyle etkileşimi için gerekli olduğunu göstermiştir (Chen vd., 2004).

Gremlin-1 yapısı, yüksek termal, kimyasal ve proteolitik kararlılık sağlayan üç iç içe geçmiş molekül içi disülfür köprüsünden oluşan yapısal bir motif olan

karakteristik sistin-düğüm alanını içerir. Çoğu sistin-düğüm proteini gibi, Gremlin-1 de dimerleşir. Gremlin-1'in hidrojen bağlarıyla stabilize edilmiş baştan kuyruğa kovalent olmayan homodimerler oluşturur. Yapılan çalışmalar Gremlin-1'in kovalent homodimerler oluşturduğunu ve bunun için Cys141 kalıntısının gerekli olduğunu, Cys141-Cys141 moleküller arası disülfür oluşumunun rol oynadığını ortaya koymaktadır. Gremlin-1 in vitro ve in vivo olarak redoks bağımlı bir monomer/kovalent-dimer dengesinde bulunur ve monomerik ve dimerik formlar farklı biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu, Gremlin-1'in patolojik rolleri açısından önemlidir (Grillo vd., 2016).

### 1.11.2. Gremlin-1 Etkileşimleri

Gremlin-1 başlangıçta bir *Xenopus* modelinde BMP-2 ve BMP-4 antagonisti olarak tanımlanmıştır. Daha sonra Gremlin-1'in BMP-7 aktivitesini de bloke ettiği gösterilmiştir (Şekil 6). Gremlin-1'in oligomerik durumu (monomer ve dimer) BMP-antagonizmini etkilemez. Diğer BMP/BMP antagonist komplekslerinin aksine, Gremlin-1/BMP-2 etkileşiminin stokiyometrisi 1:1 değildir ve oligomerlerin farklı düzenlemeleri bulunabilir (Groppe vd., 2002).



**Şekil 6.** Gremlin-1'den etkilenen reseptörden bağımsız ve reseptöre bağımlı moleküler yollar

**Kaynak:** (Grillo vd., 2016)

Gremlin-1 ayrıca BMP'den bağımsız aktivitelere de sahiptir. Slit1 ve slit2 proteinleriyle fiziksel ve işlevsel olarak etkileşime girdiği gösterilmiştir. Slit

proteinleri, sinirsel gelişim ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynayan hücre dışı matris proteinlerinin bir ailesidir. Slitlerle etkileşime girdiğinde Gremlin-1, monosit kemotaksisini inhibe ederek slit işlevlerini güçlendirir. Gremlin-1/slit2 etkileşimi BMP antagonizmasına da etki eder (Tumelty vd., 2018). Gremlin-1'in BMP'den bağımsız pro-anjiyojenik aktivitesi in vitro ve in vivo olarak karakterize edilmiştir. Bu aktivite daha sonra Gremlin-1'in VEGFR2'ye ve endotelial HSPG'lere bağlanma yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Gremlin-1/VEGFR2 etkileşimi BMP'lerin varlığından etkilenmez (Mitola vd., 2010).

### 1.11.3. Gremlin-1 işlevi

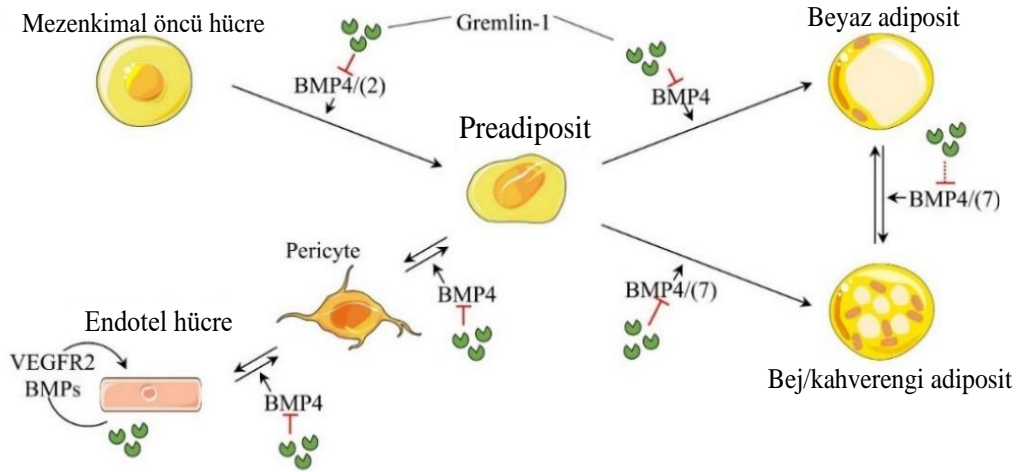
Gremlin-1'in dönüştürücü işlevleri vardır. BMP antagonisti olarak Gremlin-1, embriyonik gelişim sırasında doku oluşumunda rol alır. Akciğer gelişimi sırasında proksimal-distal eksenin oluşumunu, böbrek gelişimini, uzuv büyümesine etki eder. Embriyonik beyin gelişimi sırasında Gremlin-1, BMP'lerle birlikte ifade edilir ve gelişen beyin korteksinin olgunlaşmasını kontrol eder (Freeman, 2000).

Gremlin-1 inflamasyonu düzenler. Ekspresyonu inflamasyon olayları sırasında modüle edilir ve farklı hastalıklarda doku hasarıyla ilişkilidir. Gremlin-1, hem insanlarda hem de hayvan modellerinde osteoartritte önemli ölçüde yukarı düzenlenir. Ayrıca Gremlin-1, NOTCH yolunun aktivasyonu yoluyla farelerde böbrekte inflamasyonu ve doku hasarını uyarır (Chang vd., 2019). Gremlin-1, pro-inflamatuar kemokinlerin (CCL2, CCL7, CXCL1 ve CXCL2) ve adezyon moleküllerinin (ICAM1 ve VCAM1) ekspresyonunu indükler. Pro-inflamatuar rolüyle tutarlı olarak Gremlin-1, inflamasyonla ilişkili bir süreç olan hipoksiye yanıt olarak yukarı düzenlenir. Aynı zamanda, Gremlin-1'in vasküler inflamasyon ve aterosklerotik plak ilerlemesinde koruyucu bir rolü olduğu görülmektedir. Farklı çalışmalar, Gremlin-1'in makrofaj göçü inhibitör faktörü'ne (MIF) bağlı monosit aktivasyonunu ve kemotaksisini inhibe ettiğini ve lökosit alımını azaltarak aterosklerotik plakların büyümesini zayıflattığını göstermiştir. Bunun yanı sıra, Gremlin-1'in MIF'in proinflamatuar/pro-tümöral rolünün inhibisyonu yoluyla tümör inflamasyonunu sınırladığı öne sürülmüştür. Genel olarak, Gremlin-1 inflamasyonu dokuya bağlı bir şekilde düzenler (Müller vd., 2014). Gremlin-1'in inflamasyondaki rolünün moleküler/hüresel temellerini daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gremlin-1'in pro-anjiyojenik bir aktiviteye sahip olduğu için osteoartrit, endometriozis, diyabetik retinopati ve kanser dahil olmak üzere çeşitli anjiyogeneze bağlı hastalıklarda rol oynadığı düşünölmektedir (Chen vd., 2013).

Gremlin-1, insan preadipositlerinde in vitro olarak sentezlenir, adipogenezin erken evrelerinde azalır ve sonraki evrelerde artış gösterir. Genel olarak, in vitro ve in vivo veriler, Gremlin-1'in adipogenez sırasında merkezi bir rol oynadığını göstermektedir. Yağ dokusu biyopsilerinde preadipositlerde Gremlin-1 ekspresyonu BMP-2, BMP-4 ve BMP-7 ekspresyonuyla pozitif korelasyon göstermektedir. BMP-4, öncöl hücreler üzerine etki göstererek beyaz ve kahverengi preadipositlerin oluşumunu destekler ve olgun beyaz adipositleri farklılaşmaya yönlendirir. Buna göre, BMP-4 uyarısı veya BMP-4 antagonistlerinin engellenmesiyle sürekli BMP stimölasyonu adipojenik farklılaşmayı desteklerken, BMP antagonistlerinin aşırı ekspresyonu BMP direncine ve bozulmuş beyaz ve kahverengi adipogeneze yol açar. BMP antagonist aktivitesiyle tutarlı olarak, preadipositlerde Gremlin-1 baskılanması, BMP-4 stimölasyonuna neden olarak adipojenik yanıtı güçlendirir (Gustafson vd., 2015). Bu veriler, Gremlin-1'in BMP antagonist aktivitesi yoluyla adipogenezi düzenlediğini doğrulamaktadır (Şekil 7). Ancak Gremlin-1'in adipogenezdeki rolünün VEGFR2 aktivasyonu da dahil olmak üzere diğer mekanizmalarla nasıl ilişkili olduğu net değildir (Grillo vd., 2023).

Gremlin-1'in yağ dokusu homeostazındaki rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Ancak, yağ hücreleri tarafından salgılanan Gremlin-1'in bir otokrin/parakrin uyarıcısı olarak hareket ettiği düşünölmektedir. Gremlin-1'in yağ dokusunun yeniden şekillenmesi sırasında meydana gelen anjiyojenik süreçleri düzenleyip BMP'yi antagonize ederek yağ hücrelerinin dönüşümüne müdahale edebilmektedir (Gustafson vd., 2015).

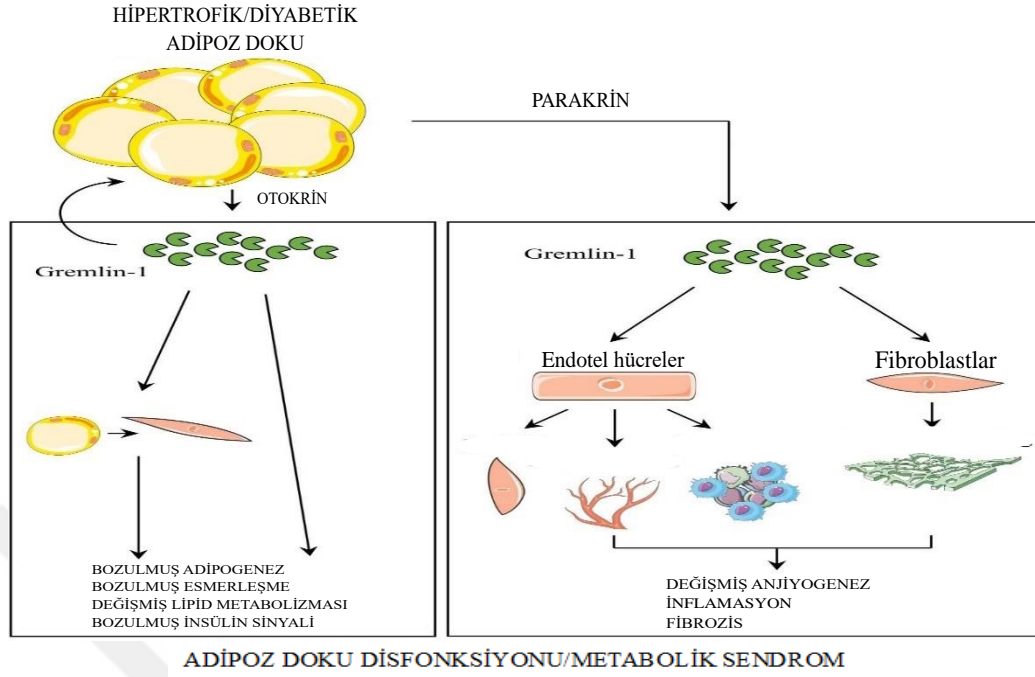


**Şekil 7.** Gremlin-1'in yağ dokusunun homeostatik yeniden şekillenmesindeki rolü

**Kaynak:** (Grillo vd., 2023)

Yağ dokusu disfonksiyonu, metabolik sendrom, obezite ve lipodistrofilerin gelişiminde patojenik bir olaydır; bunların hepsi lipit depolama ve metabolik homeostazın bozulmasıyla ilişkilidir. Yağ dokusu tarafından salgılanan Gremlin-1'in farklı patolojik koşullar altında adiposit fonksiyonunu ve metabolizmasını kontrol ettiği gösterilmiştir; bu da bu proteinin yağ dokusu disfonksiyonunun patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Kahn vd., 2019).

Obezitede, adiposit hipertrofisi hücresel stresi artırır, yağ asidi akışını düzenler, adipokin/kemokin ekspresyonunu değiştirir. Yağ dokusunun hızlı genişlemesi sırasında hipoksi meydana gelebilir. Bu durumda, hipoksi indüklenebilir faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), ekstrasellüler matriks bileşenleri pro-fibrotik genleri yukarı düzenleyen bir transkripsiyonel süreci başlatır. Tüm bu durumlar yağ dokusu fibrozuna yol açar. Fibrozis, yağ dokusunun esnekliğini azaltarak doku sertleşmesine ve yağ hücrelerinin mekanik stresine yol açar ve bu da metabolik değişikliklere neden olur. Yağ dokusunun bu durumu insülin duyarlılığını azaltır (Şekil 8). Yağ dokusu disfonksiyonunun patogenezinde uygun olarak, obezite hastalarından alınan yağ hücreleri, inflamasyon, yaşlanma, bozulmuş anjiyogenez ve fibroz ile ilişkili bir gen ekspresyon örüntüsüne sahiptir (Sun vd., 2013).



**Şekil 8.** Gremlin-1'in yağ dokusu disfonksiyonundaki patogenetik rolüne dair hipotez

**Kaynak:** (Grillo vd., 2023)

Yağ dokusunda Gremlin-1 ekspresyonu hipertrofik obezitesi olan hastalarda belirgin şekilde artar. Bu yağ hücresi boyutuyla ve VKİ ve vücut yağ yüzdesiyle pozitif olarak ilişkilidir. Obezlerde dolaşımdaki Gremlin-1 düzeyi artar ve fiziksel egzersizle normale döner. Bu nedenle Gremlin-1, metabolik sağlığın iyi bir göstergesidir ve terapötik müdahalelere yanıt olarak hastanın metabolik fonksiyonunu izlemek için kullanılabilir (Gustafson vd., 2015).

Yağ dokusunda Gremlin-1'in, BMP biyolojik aktivitesini antagonize ederek baskıladığı bilinmektedir. Özellikle BMP-7 gen tedavisinin vücut ağırlığını ve insülin direncini azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, BMP-4 sinyalleşmesinin azalması obezite ve ilişkili metabolik bozuklukların gelişimini kolaylaştırabilmektedir. Bu bağlamda, BMP-4 gen tedavisinin insülin duyarlılığını artırma potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla, obez bireylerde yağ dokusunda artan Gremlin-1 ekspresyonu, BMP-4 gibi metabolik faydaları olan sinyallerin inhibisyonuna neden olarak olumsuz fizyopatolojik süreçlere katkı sağlayabilir (Casana vd., 2022). Gremlin-1'in obezite ve metabolik bozukluklar sırasında yağ dokusunda

ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Bu protein, otokrin yollarla adiposit boyutunu düzenleyebilir, beyaz ve kahverengi adipogenez süreçlerini bozabilir ve lipit ile glukoz metabolizmalarında değişikliklere yol açabilir. Ayrıca, Gremlin-1'in yağ dokusunda bulunan endotelial hücreler ve fibroblastlar üzerinde parakrin etkiler göstererek anjiyogenez ve inflamatuvar yanıtları tetikleyebileceği bildirilmiştir. Bu patofizyolojik değişiklikler, yağ dokusunda fibrozis gelişimini destekleyerek dokunun fonksiyonel bozulmasına ve nihayetinde metabolik sendromun oluşumuna zemin hazırlayabilir (Grillo vd., 2023).

Yağ dokusu disfonksiyonu, obezite dışındaki çeşitli metabolik bozuklukların patogenezinde temel bir rol oynamaktadır. Tip 2 DM, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu (PCOS) ve kardiyovasküler hastalıklar bu bozukluklar arasında yer almaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda Gremlin-1'in, bu tür hormonal ve metabolik düzensizliklerin çeşitli patofizyolojik süreçlerinde görev aldığı bildirilmiştir. Özellikle, Gremlin-1'in farklı patolojik koşullar altında metabolik değişikliklerin tetikleyicisi olarak işlev görebileceği ve dolayısıyla yağ dokusu disfonksiyonunun merkezi bir aracısı olabileceği öne sürülmektedir. İnsülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki bozulmalarla karakterize klinik tabloyla seyreden PCOS'lu hastalarda serum Gremlin-1 düzeylerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (Koroglu vd., 2019). Ayrıca, yüksek glukoz maruziyeti altında retina pigment epitel hücreleri, perisitler ve böbrek mezanjial hücreleri gibi spesifik hücre tiplerinde Gremlin-1 ekspresyonunun belirgin şekilde indüklendiği ve diyabetik retinopati ile nefropati gelişiminde katkı sağlayabileceği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, viseral ve subkutan yağ dokusu ile karaciğer ve plazmada artan Gremlin-1 düzeylerinin, insülin direnci ve Tip 2 diyabet varlığında daha da belirgin hale geldiği gözlemlenmiştir. Artmış Gremlin-1 düzeyleri, karaciğer steatozu, fibrozisi ve inflamasyonu ile dolaşımdaki serbest yağ asitleri ve karaciğer yağlanması belirteçleri arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu bağlamda, Gremlin-1'in obeziteyle ilişkili komplikasyonlarda, özellikle Tip 2 DM ve karaciğer yağlanması gibi durumlarda potansiyel bir biyolojik belirteç ve terapötik hedef olabileceği düşünülmektedir (Qian vd., 2013).

Dolaşımdaki Gremlin-1 seviyeleri çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir. Gremlin-1, kan dolaşımında tespit edilmesi periferik dokularda (böbrek, yağ dokusu)

üretimini gösteren bir biyobelirteçtir. Ancak, dolaşımdaki Gremlin-1'in rolü ve olası endokrin işlevi son çalışmalarda ortaya konmuştur. Yapılan çalışmada Gremlin-1'in glukoz metabolizması ve insülin duyarlılığının düzenlenmesinde rol oynayan bir endokrin adipokin olduğunu göstermiştir (Hedjazifar vd., 2020). Dolaşımdaki Gremlin-1 ve yağ dokusundaki ekspresyonu, öglisemik klemp testi ve HOMA-IR indeksi ile değerlendirilen insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (Köröğlu vd., 2019). Bununla tutarlı bir şekilde, dolaşımdaki Gremlin-1'in PCOS'lu kadınlarda HOMA-IR indeksi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Koroglu vd., 2019). Ayrıca salgılanan ekstraselüler Gremlin-1, yağ hücrelerinde, hepatositlerde ve kas hücrelerinde insülin sinyalizasyonunu bozmakta ve insülin bağımlı glukoz alımını önemli ölçüde azaltmaktadır (Hedjazifar vd., 2020). Bu, dolaşımdaki Gremlin-1'in glukoz metabolizmasının sistemik kontrolünde rol oynadığını ve başlıca insüline duyarlı dokuları hedef aldığını göstermektedir. Yağ dokusunun dolaşımdaki Gremlin-1'in başlıca kaynağı olup olmadığı ve Gremlin-1 tarafından yönlendirilen insülin duyarlılığının kesin moleküler mekanizması daha tam olarak ortaya konmamıştır (Grillo vd., 2023).

Gremlin-1'in, insan yağ hücrelerinde yüksek oranda ifade edildiği ve hipertrofik obezitede arttığı görülmüştür. Gremlin-1 ekspresyonu visceral yağ dokusunda deri altı yağ dokudan daha yüksektir. Serum Gremlin-1 seviyesinin obezitede arttığı ancak en belirgin artışın Tip 2 DM'de olduğu gösterilmiştir. Gremlin 1'in insan birincil yağ hücrelerinde, iskelet kasında ve karaciğer hücrelerinde insülin sinyalleşmesini ve etkisini antagonize ettiği için Gremlin-1 yeni bir insülin antagonisti ve biyobelirteci olarak kabul edilebileceği, ayrıca obezite, Tip 2 DM ve nonalkolik yağlı karaciğerde potansiyel bir terapötik hedef olabileceği belirtilmiştir (Hedjazifar vd., 2020). Tip 2 DM için genetik yatkınlık, subkutan derialtı yağ dokusu adipogenezinin bozulmasıyla ilişkilidir. Dolaşımdaki BMP-4 seviyelerinin subkutan derialtı yağ dokusunun esmerleşmesini destekleyebileceğini ve böylece vücut ağırlığını azaltıp insülin duyarlılığını iyileştirerek obeziteye karşı koyabileceği gösterilmiştir (Deischinger vd., 2023). Obezitede BMP-4 seviyeleri artarken, bej/kahverengi yağ hücresi belirteçleri azalır. Gustafson ve arkadaşları, daha yüksek BMP-4 seviyelerine rağmen, antagonisti Gremlin-1'e bağlandıktan sonra aktivitenin bozulabileceği ve beyazdan bej/kahverengi yağ hücresine dönüşümün

engellenebileceği sonucuna varmışlardır. Gremlin-1'in antagonize edilmesinin, subkutan derialtı yağ dokusunu bej/esmerleşme sürecini ilerletmek için bir olasılık olduğu ve bunun da vücut ağırlığında azalmaya ve insülin duyarlılığında artışa yol açabileceği varsayılmıştır (Gustafson vd., 2015).



## 2. MATERYAL METOT

Bu çalışma için 18.07.2024 tarihinde 2024/200 karar numaralı ‘‘Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’’ onayı alındı. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan her bireye çalışma öncesinde yapılacak işlemler ve olası yan etkiler detaylı olarak açıklandı ve katılımcılara ‘‘Bilgilendirilmiş Onam Formu’’ imzalatıldı.

### 2.1. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Araştırma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde Ağustos 2024 ile Haziran 2025 tarihleri arasında yürütülmüştür.

### 2.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme

Çalışmaya Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran GDM tanısına sahip veya yeni GDM tanısı almış ve sağlıklı gebeler, onamları alındıktan sonra dâhil edilmiştir. Literatürde yapılmış olan benzer bir çalışmadan referans alınarak yapılan güç analizine göre en az 72 katılımcının yer almasının yeterli olacağı tespit edilmiştir. Çalışmamızda 37 kişi sağlık kontrol grubunu ve 35 kişi GDM olan grubu oluşturmuştur.

Çalışmada katılımcılar GDM ve sağlıklı olma durumuna göre gruplara ayrılmıştır. Ayrıca katılımcıların VKİ değerlerine göre VKİ 18-25 (normal kilolu) ve VKİ  $\geq 25$  (preobez/obez) olarak gruplandırılmışlardır.

#### 2.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya gebelik takipleri sırasında GDM tanısı almış 24-28. Gebelik haftasında olan, 18 yaş üzeri, ek sistemik hastalığı olmayan, tekil gebelikler dahil edildi.

#### 2.2.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Alkol, sigara ve benzeri madde kullanan, hipertansiyonu olan, gebelik öncesi diyabet bulgusu olan, endokrin bozukluğu olan, Tip 1 ve Tip 2 DM teşhisi olan, 18 yaş

altı gebeler ile insülin metabolizmasında etkili ilaç kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

### 2.3. Veri Toplama Yöntemi

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak araştırmaya dâhil edilen katılımcıların kan örneklerinin kullanımını ile ilgili izin Rize İl Sağlık Müdürlüğünden alınmıştır.

Hastane bilgi yöntemi sisteminden hastalara ait boy, kilo, yaş ve rutin yapılmış kan testi sonuçlarına ulaşılmıştır.

### 2.4. Biyokimyasal Analizler

Katılımcılara ait veriler hastanenin laboratuvar sistemi üzerinden elde edilmiştir. Rutin testler yapıldıktan sonra arta kalan serum örnekleri eppendorf tüplere aktararak çalışma yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta saklanmıştır. BMP-4 ve Gremlin-1 seviyeleri ticari ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kiti kullanılarak belirlenmiştir.

#### 2.4.1. Serumda Gremlin-1 Seviyesinin Tespiti

Gremlin-1 seviyeleri ticari ELISA kiti (Marka: BT LAB, Katalog numarası: E2735Hu) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Mikroplaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü Standartlara ait konsantrasyon-absorbans grafiği kullanılarak serum Gremlin-1 konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar ng/mL cinsinden ifade edildi.

##### 2.4.1.1. Gremlin-1 Kit İçeriği

**Tablo 5.** Human sandviç model Gremlin-1 ELISA kit içeriği

Madde	Özellikler
Mikro ELISA Plakası	8 kuyucuk x 12 şerit
Standart Çözelti (24ng/ml)	0.5ml x1
Standart Seyreltici	3ml x1
Streptavidin-HRP	6ml x1

**Tablo 5 (Devam).** Human sandviç model Gremlin-1 ELISA kit içeriği

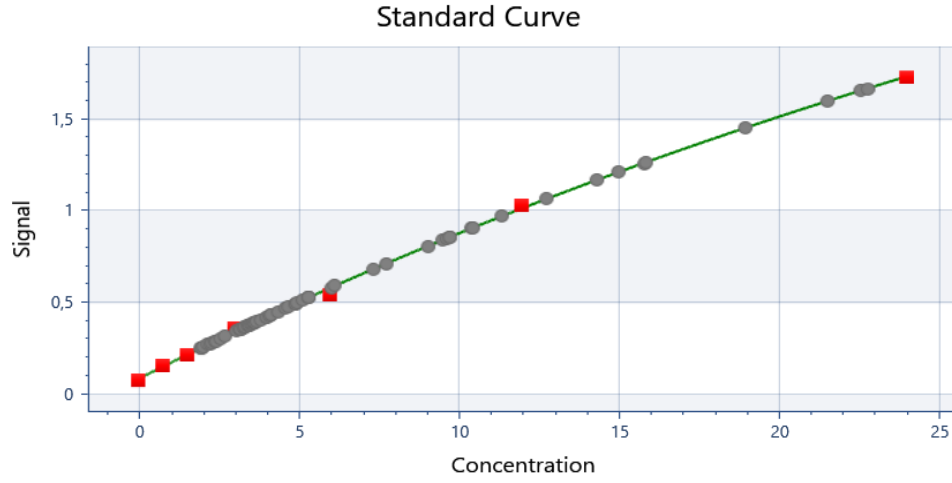
Substrat Çözeltisi A	6ml x1
Substrat Çözeltisi B	6ml x1
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	20ml x1
Biyotinlenmiş İnsan GREM1 Antikoru	1ml x1
Kullanıcı Talimatı	1 adet
Plak Kapatıcı	2 adet

#### 2.4.1.2. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü

Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanımdan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Standart kuyulara 50 µl standart eklendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyulara ek antikor ilave edilmedi. Numune kuyularına 40 µl numune eklendi. Ardından numune kuyularına 10 µl İnsan GREM1 antikoru eklendi. Numune ve standart kuyularına (kör kontrol kuyusu hariç) 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İçerikler iyice karıştırıldı. Plaka bir sızdırmazlık filmiyle kapatıldı ve 37 °C’de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık filmi çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkamada kuyucuklar 300 µl yıkama tamponu ile 30 saniye-1 dakika boyunca ıslatıldı. Otomatik yıkama için her kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı ve 5 kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerine alındı. Her kuyucuğa 50 µl substrat çözeltisi A eklendi, ardından 50 µl Substrat çözeltisi B eklendi. Plaka yeni bir sızdırmazlık filmiyle kapatıldı ve 37 °C’de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi eklendi. Bu işlemde sonra mavi renk hemen sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama OD, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizildi ve bir standart eğri oluşturuldu. Grafikteki noktalardan en uygun eğri çizildi. Grafiğe ait eğim denklemi kullanılarak serum örneklerine ait Gremlin-1 konsantrasyonları hesaplandı.

### 2.4.1.3. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği



Şekil 9. Serum Gremlin-1 konsantrasyon grafiği

### 2.4.2. Serumda BMP-4 Seviyesinin Tespiti

BMP-4 seviyelerinin tespiti ticari ELISA kiti (Marka: BT LAB, Katalog numarası: E1990Hu) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir. Mikroplaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda absorbans değerleri ölçüldü. Standartlara ait konsantrasyon-absorbans grafiği kullanılarak serum BMP-4 konsantrasyonları belirlendi. Sonuçlar pg/mL cinsinden ifade edildi.

#### 2.4.2.1. BMP-4 Kit İçeriği

Tablo 6. Human sandviç model BMP-4 ELISA kit içeriği

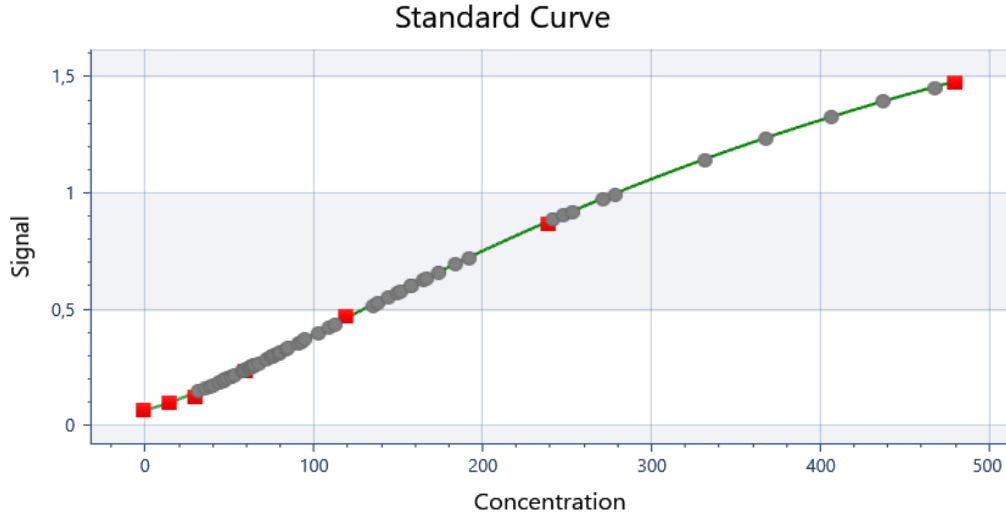
Madde	Özellikler
Mikro ELISA Plakası	8 kuyucuk x 12 şerit
Standart Çözelti (480ng/ml)	0.5ml x1
Standart Seyreltici	3ml x1
Streptavidin-HRP	6ml x1
Stop Solüsyonu	6ml x1
Substrat Çözeltisi A	6ml x1
Konsantre Yıkama Tamponu	20ml x 1
Biyotinlenmiş İnsan BMP-4 Antikoru	1ml x 1
Kullanıcı Talimatı	1 adet
Plak Kapatıcı	2 adet

#### 2.4.2.2. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit Protokolü

Tüm reaktifler, standart solüsyonlar ve numuneler talimatlara uygun şekilde hazırlandı. Kullanımdan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

Standart kuyulara 50 µl standart eklendi. Standart çözelti biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyulara ek antikor ilave edilmedi. Numune kuyularına 40 µl numune eklendi. Ardından numune kuyularına 10 µl İnsan BMP-4 antikoru eklendi. Numune ve standart kuyularına (kör kontrol kuyusu hariç) 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İçerikler iyice karıştırıldı. Plaka bir sızdırmazlık filmiyle kapatıldı ve 37 °C'de 60 dakika inkübe edildi. Sızdırmazlık filmi çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı. Her yıkamada kuyucuklar 300 µl yıkama tamponu ile 30 saniye-1 dakika boyunca ıslatıldı. Otomatik yıkama için her kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı ve 5 kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerine alındı. Her kuyucuğa 50 µl substrat çözeltisi A eklendi, ardından 50 µl Substrat çözeltisi B eklendi. Plaka yeni bir sızdırmazlık filmiyle kapatıldı ve 37 °C'de karanlıkta 10 dakika inkübe edildi. Her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi eklendi. Bu işlemden sonra mavi renk hemen sarıya döndü. Stop çözeltisi eklendikten sonra 10 dakika içinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her kuyucuğun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi. Dikey (Y) eksenindeki her bir standart için ortalama OD, yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizildi ve bir standart eğri oluşturuldu. Grafikteki noktalardan en uygun eğri çizildi. Grafiğe ait eğim denklemi kullanılarak serum örneklerine ait BMP-4 konsantrasyonları hesaplandı.

### 2.4.2.3. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği



Şekil 10. Serum BMP-4 konsantrasyon grafiği

### 2.5. Verilerin Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 29.0 programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenler için frekans ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı.

İki grup için normallik testi sonucuna göre normal dağılıma uyan verilerde Independent Sample T test, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kullanıldı.

### 3. BULGULAR

GDM ve kontrol grubuna göre katılımcılara ait yaş, VKİ, gebelik haftası, Gremlin-1, BMP-4 parametrelerine ait sonuçlar tablo 7’de verilmiştir. Buna göre yaş her iki grupta da benzerdi. VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup GDM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. (Şekil 11). Gebelik haftası her iki grupta da benzerdi. Serum Gremlin-1 seviyesi kontrol grubunda, BMP-4 seviyesi ise GDM grubunda daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (Şekil 12,13).

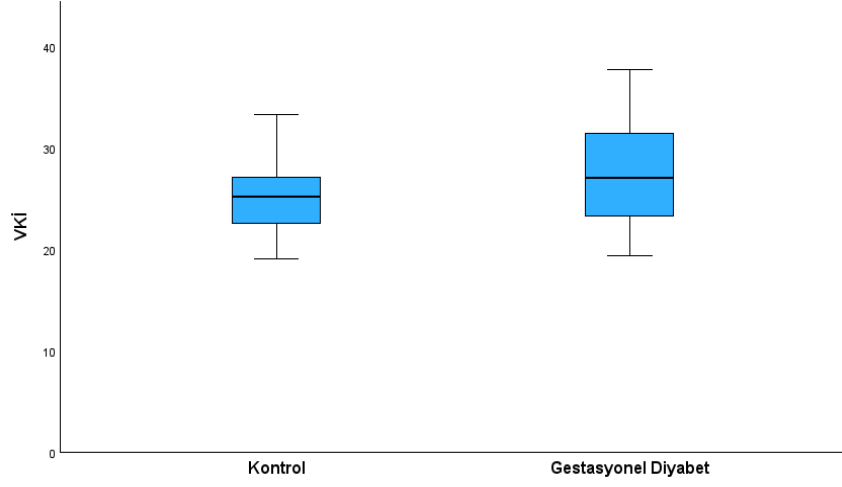
**Tablo 7.** Kontrol ve GDM gruplarına ait değişkenlerin düzeyi

	<b>KONTROL (n=37)</b> <b>Ortalama±SS;</b> <b>Medyan (min-max)</b>	<b>GDM (n=35)</b> <b>Ortalama±SS;</b> <b>Medyan (min-max)</b>	<b>p değeri*</b>
Yaş (yıl)	30 ± 5 30 (21-41)	31 ± 6 31(21-42)	0,324
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,32 ± 3,20 25,16 (19,05-33,30)	27,70 ± 5,12 27,02(19,33-37,72)	0,022
Gebelik Haftası	25 ± 1 24(23-28)	25 ± 1 25(24-27)	0,094
Gremlin-1 (ng/mL)	7,29 ± 6,21 4,12(2,00-24,00)	5,98 ± 5,67 3,81(0,75-24)	0,191
BMP-4 (pg/mL)	150,5 ± 134,3 77,5(32,35-480,00)	118,4 ± 108,8 80,2(15,0-480)	0,464

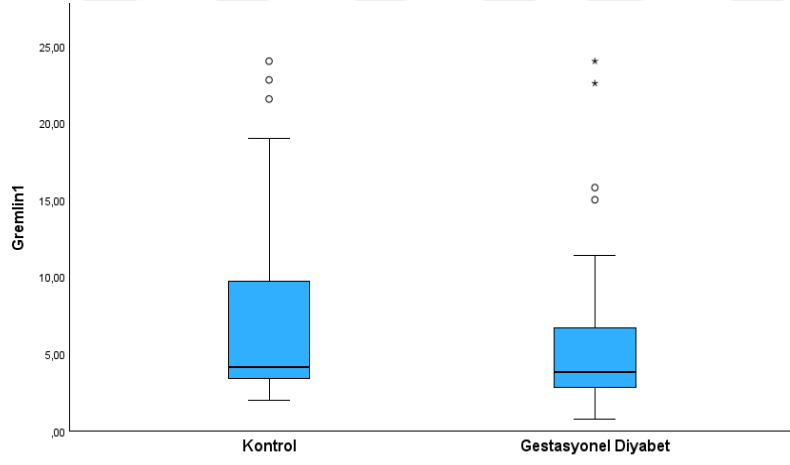
BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; VKİ: Vücut Kütle İndeksi

(n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

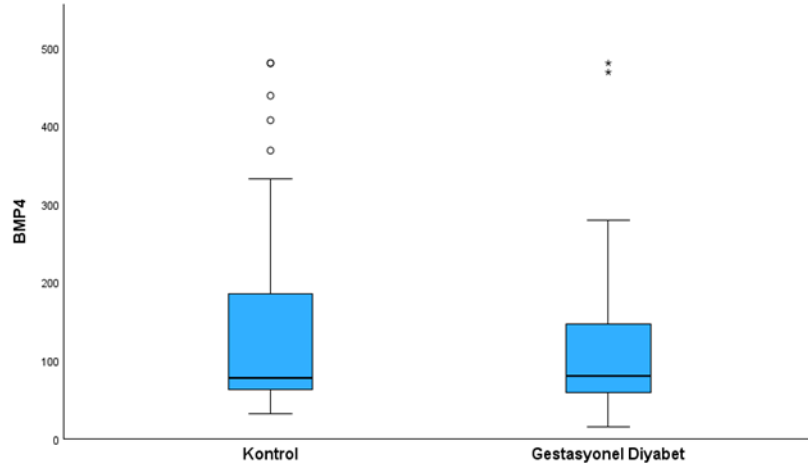
\*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.



Şekil 11. Kontrol GDM gruplarında VKİ grafiği



Şekil 12. Kontrol ve GDM gruplarında Gremlin-1 grafiği



**Şekil 13.** Kontrol ve GDM gruplarında BMP-4 grafiği

VKİ değerlerine göre normal kilolu ve preobez/obez gruplarına ayrılan katılımcılara ait yaş, gebelik haftası, Gremlin-1, BMP-4 parametrelerine ait veriler tablo 8’de verilmiştir. Yaş ve gebelik haftası her iki grupta da benzerdi. Gremlin-1 ve BMP-4 seviyeleri normal kilolu grupta daha yüksek bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

**Tablo 8.** Vücut kütle indeks gruplarına ait gruplarına ait değişkenlerin düzeyi

	< 25 VKİ (n=37) Ortalama±SS; Medyan (min-max)	≥ 25 VKİ (n=35) Ortalama±SS; Medyan (min-max)	p değeri*
Yaş (yıl)	29 ± 5 29(21-39)	32 ± 6 32(23-42)	0,079
Gebelik Haftası	25 ± 1 25(23-28)	25 ± 1 25(24-27)	0,359
Gremlin-1 (ng/mL)	8,27 ± 7,09 4,62(0,75-24)	5,5 ± 4,74 3,75(0,75-24)	0,147
BMP-4 (pg/mL)	165,3 ± 145,1 92,7(15-480)	113,1 ± 100,2 78,7(15,0-480)	0,275

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; VKİ: Vücut Kütle İndeksi

(n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

\*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

VKİ, gebelik haftası, Gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişkinin incelenmesi için korelasyon analizi yapıldı. Buna göre VKİ ile Gremlin-1 ve BMP-4 arasında düşük düzey negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edildi. Analizde ayrıca gebelik haftası arttıkça Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Gremlin-1 düzeyinin BMP-4 düzeyi ile pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyonu vardı (Tablo 9).

**Tablo 9.** Parametrelere ait korelasyon analizi tablosu

		<b>Gebelik Haftası</b>	<b>Gremlin-1 (ng/mL)</b>	<b>BMP-4</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	rho	-0,067	-0,244	-0,234
	p	0,576	0,039	0,048
	n	72	72	72
Gebelik Haftası	rho		-0,290	-0,329
	p		0,014	0,005
	n		72	72
Gremlin-1 (ng/mL)	rho			0,970
	p			<0,001
	n			72

## 4. TARTIŞMA, SONUÇ VE ÖNERİLER

### 4.1. Tartışma

Diabetes Mellitus, pankreasın yeterince insülin üretmemesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması durumunda ortaya çıkan ciddi, kronik bir hastalıktır. Hem vaka sayısı hem de prevalansının son on yılda istikrarlı bir şekilde artmasıyla önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (World Health Organization, 2016).

GDM, gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen değişken şiddette hiperglisemiye neden olan karbohidrat intoleransı olarak tanımlanır (Virjee vd., 2001). GDM, gebeliğin ikinci trimesterinde veya üçüncü trimesterinde ilk kez ortaya çıkan bir diyabet türüdür (Choudhury vd., 2021).

Fetal enerji ihtiyacını karşılamak için gebelik sürecinde insülin direnci artar ve buna bağlı olarak hiperglisemi ortaya çıkar ve fetüse daha fazla glukoz geçişi sağlanır. Bu sürecin bozulması ile ortaya GDM ortaya çıkar (Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2025).

Gremlin-1, BMP-4 antagonisti olarak işlev gören, obezite, Tip 2 DM'de aşırı eksprese edilen bir peptittir (Deischinger vd., 2023). Literatürde Gremlin-1'in yağ dokusu, Tip 2 DM ve insülin direnci parametreleriyle bağlantılı olduğu tanımlanmış olup GDM'de Gremlin-1 ve BMP-4 seviyelerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup GDM grubunda VKİ değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu.

Serum Gremlin-1 düzeyi kontrol grubunda, BMP-4 düzeyi GDM grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Baboota ve arkadaşları tarafından BMP-4 ve Gremlin-1'in hepatik hücre yaşlanmasını düzenleyici etkisinin incelendiği çalışmada Gremlin-1 düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon bildirilmiştir (Babootavd., 2022). Al-Regaiey ve arkadaşları ise Tip 2 DM hastalarında Gremlin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu, özellikle glisemik kontrolü kötü olan bireylerde bu artışın daha belirgin olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca, Gremlin-1 düzeyleri ile yağ kütlesi ve insülin direnci arasında pozitif bir ilişki saptanmış; Tip 2 DM'li bireylerin

viseral yağ oranlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Gremlin-1'in yağ kütlesi, HbA1C ve HOMA-IR ile pozitif bir korelasyonu bildirilmiştir (Al-Regaiey vd., 2022). Deischinger ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, gebelik ve doğum sonrası dönemde Gremlin-1 düzeylerinin karaciğer yağlanma indeksi, kemik sağlığı parametreleri, glukoz metabolizması ve gebelik durumu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ancak GDM tanılı gebeler ile normal glukoz toleransı olan kadınlar arasında Gremlin-1 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. 24–28. gebelik haftasında yapılan ölçümlerde Gremlin-1 seviyeleri normal glukoz toleransı olan grupta daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Deischinger vd., 2023). Bizim çalışmamızda da Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, Deischinger ve arkadaşlarının bulgularıyla paralellik göstermektedir. Bu durum, örneklem büyüklüğü, ölçüm zamanlaması ve biyolojik değişkenlik gibi faktörlerle açıklanabilir. Dahası, önceki çalışmaların çoğunda Gremlin-1 düzeyinin insülin direnci ve yağ kütlesi ile pozitif ilişkisi bildirilmiş olsa da gebelikteki fizyolojik değişimlerin bu ilişkiyi maskeleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

VKİ değerlerine göre normal kilolu ve preobez/obez gruplarına ayrılan katılımcıların Gremlin-1 ve BMP-4 seviyeleri normal kilolu grupta daha yüksek bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Gremlin-1'in insan yağ dokusundan yüksek oranda eksprese edildiği ve özellikle hipertrofik obezitede düzeyinin arttığı bilinmektedir. Salgılanan bir antagonist protein olarak Gremlin-1, BMP-4'ün yağ öncül hücreleri üzerindeki etkisini inhibe ederek adipogenez sürecini düzenlemektedir. Deischinger ve arkadaşları, Gremlin-1 ekspresyonunun obez bireylerde arttığını ve Tip 2 DM hastalarında en yüksek seviyelere ulaştığını raporlamışlardır (Deischinger, 2023). Hedjazifar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Gremlin-1'in insülin sinyal yollarını antagonize ettiği, glukoz aracılı yanıtları azalttığı ve T2DM hastalarında mRNA düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca Gremlin-1 ekspresyon düzeylerinin viseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusuna kıyasla belirgin biçimde yüksek olduğu, özellikle genişlemiş yağ hücrelerinin bulunduğu hipertrofik yağ dokusunda ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (Hedjazifar, 2020). Bu bulgular, Gremlin-1 düzeyinin yağ yüzdesi ve

insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiğini desteklemektedir. Çalışmamızda yer alan sağlıklı ve GDM gruplarındaki gebelerin ortalama VKİ değerlerinin  $>25 \text{ kg/m}^2$  olması, yani her iki grubun da daha çok fazla kilolu kategorisinde bulunması, serum Gremlin-1 düzeylerinde anlamlı bir farkın gözlenmemesine katkı sağlamış olabilir. Gremlin-1'in obezite ile ilişkili olarak genel düzeyde artış gösterdiği bilinmekle birlikte, gebelikteki fizyolojik kilo artışı ve değişen vücut kompozisyonu, gebe olmayan bireylerle kıyaslandığında farklı biyolojik yansımalar yaratabilir. Bu durum, çalışmamızda sağlıklı gebelerde Gremlin-1 düzeylerinin daha yüksek bulunmasını açıklayabilir. Ayrıca katılımcıların VKİ değerlerine göre sınıflandırıldığı çalışmamızda vücut bileşenleri detaylı olarak analiz edilmemiş, biyoelektriksel empedans analizine (BIA) başvurulmamıştır. Dolayısıyla Gremlin-1 düzeylerinin yorumlanmasında yağ kitlesi gibi vücut kompozisyonu parametrelerinin eksikliği farklılık yaratmış olabilir.

Çalışmamızda VKİ, gebelik haftası, serum Gremlin-1 ve BMP-4 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla korelasyon analizi gerçekleştirildi. Analiz sonucunda, VKİ ile Gremlin-1 ve BMP-4 düzeyleri arasında düşük düzeyde negatif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Bu bulgu, VKİ arttıkça Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinde azalma eğilimi olduğunu göstermektedir. Bu sonuç Deischinger ve arkadaşlarının (Deischinger, 2023) çalışmasında da VKİ ile Gremlin-1 arasında raporlanan negatif yönlü ilişki ile uyumluluk göstermektedir.

BMP-4, adipogenez sürecinde rol alan ve özellikle beyaz yağ dokusu üzerinde etkili olan bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Gustafson ve arkadaşlarının hipertrofik obez bireyler üzerinde yürüttüğü çalışmada, BMP-4 ve antagonistlerinin ekspresyonu değerlendirilmiş; bu bağlamda BMP-4 salgısının obezitede belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (Gustafson vd., 2015). Benzer şekilde Son ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada antropometrik ölçümler ve metabolik sendrom bileşenleri ile BMP-4 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş ve obez bireylerde BMP-4 düzeylerinin anlamlı ölçüde yükseldiği saptanmıştır (Son vd., 2010). Wang ve arkadaşları ise BMP-4 konsantrasyonunun vücut yağ dağılımı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, BMP-4 düzeyleri ile toplam yağ yüzdesi arasında anlamlı ve pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (Wang vd., 2017). Ancak, bu çalışmalar gebe olmayan bireylerde yapılmış olup, gebelikteki fizyolojik kilo artışının vücut kompozisyonunu farklı şekilde etkileyebileceği dikkate alındığında, VKİ  $<25$  olan

gebelerde BMP-4 düzeylerinin daha yüksek bulunması bu fizyolojik durumun bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Bu durum, gebelik sürecinin metabolik regülasyon üzerinde oluşturduğu farklı mekanizmaların, BMP-4 düzeyleriyle olan ilişkiyi modüle ettiğini düşündürmektedir

Çalışmamızda gebelik haftası arttıkça serum Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. Bu sonuçlar, Deischinger ve arkadaşlarının çalışmasıyla paralellik göstermektedir; söz konusu çalışmada gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte Gremlin-1 düzeylerinin düştüğü, özellikle 20. haftadan önceki değerlerin 24–28. gebelik haftasında ölçülen seviyelerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Deischinger, 2023). Ayrıca, çalışmamızda Gremlin-1 ile BMP-4 düzeyleri arasında güçlü ve pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu ilişki, Baboota ve arkadaşlarının yağlı karaciğer hastalığı ve Tip 2 DM üzerine yürüttükleri çalışmada da desteklenmiştir; araştırmacılar Gremlin-1 ve BMP-4 ekspresyonunun her iki durumda da arttığını ve aralarında güçlü bir pozitif korelasyon bulunduğunu rapor etmişlerdir (Baboota vd., 2022).

Buna ek olarak, *in vitro* modellerde Gremlin-1'in BMP-4'ü inhibe ettiği gösterilmiştir, bu da bu iki molekül arasındaki dinamik etkileşime işaret etmektedir. Gustafson ve arkadaşlarının hipertrofik obezite üzerine gerçekleştirdiği çalışmada ise BMP-4 ve antagonistlerinin gen ekspresyonunun arttığı, Gremlin-1 ekspresyon düzeylerinin BMP-4 ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada Gremlin-1 düzeylerinin yağ hücresi boyutu ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (Gustafson vd., 2015). Bu açıdan değerlendirildiğinde, hem BMP-4 hem de inhibitörü Gremlin-1'in birlikte artış göstermesi, BMP-4'ün proadipojenik etkilerine karşı gelişen olası hücrel bir direnç mekanizmasını düşündürmektedir. Bulgularımız, obezitede gözlemlenen BMP-4 direnç literatürüyle uyumlu bir çerçeve sunmaktadır.

## 4.2. Sonuç

Çalışmamızda VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup GDM grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Serum Gremlin-1 seviyesi kontrol grubunda ve BMP-4 GDM grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. VKİ değerlerine göre normal kilolu ve

preobez/obez gruplarına ayrılan katılımcıların Gremlin-1 ve BMP-4 seviyeleri normal kilolu grupta daha yüksek bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. VKİ, gebelik haftası, Gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişkinin incelenmesi için korelasyon analizi yapılmıştır. Buna göre VKİ ile Gremlin-1 ve BMP-4 arasında düşük düzey negatif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Gebelik haftası arttıkça Gremlin-1 ve BMP-4 düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Gremlin-1 düzeyinin BMP-4 düzeyi ile pozitif yönde anlamlı güçlü bir korelasyonu bulunmuştur.

Sonuç olarak, çalışmamızda Gremlin-1 düzeyi kontrol grubunda, BMP-4 düzeyi ise GDM grubunda daha yüksek bulunması, gebelik diyabetindeki biyobelirteç profilinin Tip 2 DM'ye göre farklılık gösterebileceğini ve bu farklılığın gebelikteki fizyolojik kilo artışı sırasında oluşan vücut kompozisyonu değişikliklerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, Gremlin-1 düzeyleri ile BMP-4 düzeyleri arasında güçlü ve pozitif yönlü bir korelasyon saptanmış olup, bu bulgu mevcut literatürle uyumlu şekilde BMP-4'ün proadipojenik etkilerine karşı gelişen olası hücrel düzenleyici mekanizmaları desteklemektedir

### **4.3. Öneriler**

Literatür taramamız sonucunda GDM ile Gremlin-1 ve BMP-4 düzeyleri arasındaki ilişkiyi doğrudan ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, elde ettiğimiz bulgular mevcut literatüre özgün katkılar sunmakta olup, bu eksikliği gidermek adına daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, prospektif tasarımlı ve detaylı biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği araştırmalarla birlikte, vücut kompozisyonu gibi klinik verilerin entegre edilmesi sonuçların biyolojik anlamlandırılmasına önemli ölçüde katkı sağlayacaktır. Bu yaklaşım, GDM'nin moleküler düzeydeki karakterizasyonunun iyileştirilmesi ve gelecekteki tanısal ve tedavi stratejilerine ışık tutan potansiyelin arttırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

## KAYNAKÇA

- Al-Regaiey, K. A., Habib, S. S., Alshamasi, A. R., Alnuwaybit, A. F., Alwhaibi, B. A., Alsulais, N. M., Alothman, A. I., Alomar, F. M., & Iqbal, M. (2022). Relationship of Plasma Gremlin 1 Levels with Body Adiposity and Glycemic Control in Saudi Female Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 3429-3436. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S372146>
- Ashcroft F.M., Rohm M., Clark A., Brereton M.F. (2017). Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic  $\beta$  Cells? *Cell MeTable*, 26, 17–23. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.014.
- Baboota, R.K., Rawshani, A., Bonnet, L., Li, X., Yang, H., Mardinoglu, A., Tchkonja, T., Kirkland, J.L., Hoffmann, A., Dietrich, A., Boucher, J., Blüher, M., Smith, U. (2022) BMP-4 and Gremlin 1 regulate hepatic cell senescence during clinical progression of NAFLD/NASH. *Nat Metab.*, 4(8), 1007-1021. doi: 10.1038/s42255-022-00620-x.
- Barbour, L.A., McCurdy, C.E., Hernandez, T.L., Kirwan, J.P., Catalano, P.M., Friedman, J.E. (2007). Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabet Care*, 30(2), 112–119. doi: 10.2337/dc07-s202.
- Bennewitz, H.G. (1824). *De Diabete Mellito Graviditatis Semptom*; Typis Ioannis Friderici Starckii. Berlin: Almanya.
- Bhavadharini, B., Uma, R., Saravanan, P. *et al.* (2016). Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus – relevance to low and middle income countries. *Clin Diabetes Endocrinol* 2, 13. <https://doi.org/10.1186/s40842-016-0031-y>.
- Bo, S., Lezo, A., Menato, G., Gallo, M.L., Bardelli, C., Signorile, A., Berutti, C., Massobrio, M., Pagano, G.F. (2005). Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition*, 21 186–191. doi: 10.1016/j.nut.2004.05.022.
- Bogdanet, D., O’Shea, P., Lyons, C., Shafat, A., & Dunne, F. (2020). The Oral Glucose Tolerance Test—Is It Time for a Change?—A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3451. <https://doi.org/10.3390/jcm9113451>
- Bouchard, L., Hivert, M.F., Guay, S.P., St-Pierre, J., Perron, P., Brisson, D. (2012) Placental Adiponectin Gene DNA Methylation Levels Are Associated With Mothers’ Blood Glucose Concentration. *Diabetes*, 61, 1272–1280. doi:10.2337/db11-1160.

- Bragdon, B., Moseychuk, O., Saldanha, S., King, D., Julian, J., Nohe, A. (2011). Bone Morphogenetic Proteins: A critical review. *Cellular Signalling*, 23(4), 609-620. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.10.003>.
- Carreira, A.C., Alves, G.G., Zambuzzi, W.F., Sogayar, M.C., Granjeiro, J.M. (2014). Bone Morphogenetic Proteins: Structure, biological function and therapeutic applications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 561, 64-73. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.07.011>.
- Casana, E., Jimenez, V., Jambrina, C., Sacristan, V., Muñoz, S., Rodo, J., ... & Bosch, F. (2022). AAV-mediated BMP7 gene therapy counteracts insulin resistance and obesity. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*, 25, 190-204.
- Catalano, P.M. (2014). Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 31, 273–281. doi: 10.1111/dme.12381.
- Catalano, P.M., Tyzbir, E.D., Roman, N.M., Amini, S.B., Sims, E.A. (1991). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 165, 1667–1672. doi: 10.1016/0002-9378(91)90012-G.
- Chang, S. H., Mori, D., Kobayashi, H., Mori, Y., Nakamoto, H., Okada, K., ... & Saito, T. (2019). Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the Gremlin-1–NF-κB pathway. *Nature communications*, 10(1), 1442.
- Chen, B., Blair, D.G., Plisov, S., Vasiliev, G., Perantoni, A.O., Chen, Q., Athanasiou, M., Wu, J.Y., Oppenheim, J.J. (2004). Yang, D. Cutting Edge: Bone Morphogenetic Protein Antagonists Drm/Gremlin and Dan Interact with Slits and Act as Negative Regulators of Monocyte Chemotaxis. *The Journal of Immunology*, 173(10), 5914-5917. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.10.5914>.
- Chen, J., Tan, B., Karteris, E., Zervou, S., Digby, J., Hillhouse, E.W., Vatish, M., Randeve, H.S. (2006). Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*, 49, 1292–1302. doi: 10.1007/s00125-006-0194-7.
- Chen, M. H., Yeh, Y. C., Shyr, Y. M., Jan, Y. H., Chao, Y., Li, C. P., ... & Huang, C. Y. F. (2013). Expression of Gremlin-1 correlates with increased angiogenesis and progression-free survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of gastroenterology*, 48(1), 101-108.
- Choudhury, A., Rajeswari, V. (2021). Gestational diabetes mellitus – A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143.
- Constam, D.B., Robertson E.J. (1999). Regulation of bone morphogenetic protein activity by pro domains and proprotein convertases. *Journal of Cell Biology*, 144 (1), 139-149. doi: 10.1083/jcb.144.1.139.

- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505, 559–563. doi: 10.1038/nature12820.
- De Fronzo, R.A. (2009). From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58, 773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
- Deischinger, C., Bastian, M., Leitner, K., Bancher-Todesca, D., Kiss, H., Baumgartner-Parzer, S., Kautzky-Willer, A., Harreiter, J. (2023). Gremlin-1 in pregnancy and postpartum: relation to the fatty liver index, markers of bone health, glucose metabolism and gestational diabetes mellitus status. *Acta Diabetol.* 60(12), 1699-1707. doi: 10.1007/s00592-023-02151-7.
- Delghingaro-Augusto, V., Nolan, C.J., Gupta, D., Jetton, T.L., Latour, M.G., Peshavaria, M., Madiraju, S.R.M., Joly, E., Peyot, M.L., Prentki, M., (2009). Islet beta cell failure in the 60% pancreatectomised obese hyperlipidaemic Zucker fatty rat: severe dysfunction with altered glycerolipid metabolism without steatosis or a falling beta cell mass. *Diabetologia*, 52, 1122–1132. doi: 10.1007/s00125-009-1317-8.
- Di Cianni, G., Miccoli, R., Volpe, L., Lencioni, C., Del Prato, S. (2003). Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev*, 19, 259–270. doi: 10.1002.
- Dolan, V., Madeline, M., Denise, S., David, L., Peter, D, Catherine, G., Finian, M., Yvonne, O., Schmid, H., Henger, A., Kretzler, M., Droguett, A., Mezzano, S., Hugh, R., Brady. (2005). Expression of Gremlin, a Bone Morphogenetic Protein Antagonist, in Human Diabetic Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(6), 1034-1039, <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.03.014>
- Fasshauer, M., Blüher, M., Stumvoll, M. (2014). Review Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2, 488–499. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70176-1.
- Freeman, M. (2000). Feedback control of intercellular signalling in development. *Nature*, 408(6810), 313-319.
- Fugmann, M., Breier, M., Rottenkolber, M., Banning, F., Ferrari, U., Sacco, V., Grallert, H., Parhofer, K.G., Seissler, J., Clavel, T. (2015). The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Scientific Reports*, 5, 13212. doi: 10.1038/srep13212.
- Ghalioungui. *PTEPANET, Commentaries and Glossaries*; Academy of Scientific Research and Technology. Cairo: Egypt, 1987.

- Global report on diabetes World Health Organization 2016  
[https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf)
- Gomez-Arango, L.F., Barrett, H.L., McIntyre, H.D., Callaway, L.K., Morrison, M., Nitert M. (2016). Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*, 65, 2214–2223. doi: 10.2337/db16-0278.
- Grillo E., Ravelli C., Corsini M., Ballmer-Hofer K., Zammataro L., Oreste P., Zoppetti G., Tobia C., Ronca R., Presta M. 820169. Monomeric Gremlin is a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 antagonist. *Oncotarget*, 7 (23), 35353 – 35368. doi: 10.18632/oncotarget.9286.
- Grillo, E., Ravelli, C., Colleluori, G., D’Agostino, F., Domenichini, M., Giordano, A., Mitola, S. (2023). Role of Gremlin-1 in the pathophysiology of the adipose tissues. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 69, 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.09.004>.
- Groppe, J., Greenwald, J., Wiater, E., Rodriguez-Leon, J., Economides, A. N., Kwiatkowski, W., Choe, S. (2002). Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin. *Nature*, 420(6916), 636-642.
- Gustafson, B., Hammarstedt, A., Hedjazifar, S., Hoffmann, J. M., Svensson, P. A., Grimsby, J., Smith, U. (2015). BMP-4 and BMP antagonists regulate human white and beige adipogenesis. *Diabetes*, 64(5), 1670-1681.
- Hedjazifar, S., Khatib Shahidi, R., Hammarstedt, A., Bonnet, L., Church, C., Boucher, J., Smith, U. (2020). The novel adipokine Gremlin 1 antagonizes insulin action and is increased in type 2 diabetes and NAFLD/NASH. *Diabetes*, 69(3), 331-341.
- Heinecke K., Seher A., Schmitz W., Mueller T.D., Sebald W., Nickel J. (2009). Receptor oligomerization and beyond: A case study in bone morphogenetic proteins. *BMC Biology*, 7, 59. doi: 10.1186/1741-7007-7-59.
- Honnorat D., Disse E., Millot L., Mathiotte E., Claret M., Charrie A., Draï J., Garnier L., Maurice C., Durand E. (2015). Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes MeTable*, 41, 393–400. doi: 10.1016/j.diabet.2015.03.003.
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diyabet Atlası* (11.baskı). Brussels.
- Jayashree, B., Bibin, Y.S., Prabhu, D., Shanthirani, C.S., Gokulakrishnan, K., Lakshmi, B.S., Mohan, V., Balasubramanyam, M. (2014). Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol. Cell. Biochem*, 388, 203–210. doi: 10.1007/s11010-013-1911-4.

- Kahn, C. R., Wang, G., & Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 129(10), 3990-4000.
- Kautzky-Willer, A., Krssak, M., Winzer, C., Pacini, G., Tura, A., Farhan, S., Wagner, O., Brabant, G., Horn, R., Stingl, H. (2003). Increased Intramyocellular Lipid Concentration Identifies Impaired Glucose Metabolism in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes*, 52, 244–251. doi: 10.2337/diabetes.52.2.244.
- Kessler, E., Takahara, K., Biniaminov, L., Brusel, M., Greenspan, D.S. (1996). Bone morphogenetic protein-1: The type I procollagen C-proteinase. *Science*, 271, 360-362. doi: 10.1126/science.271.5247.360.
- Kim, W., Park, S.K., Kim, Y.L. (2019). Gestational diabetes mellitus diagnosed at 24 to 28 weeks of gestation in older and obese Women: Is it too late? *PLoS One*, 14(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225955>.
- Kishida, K., Funahashi, T., Shimomura, I. (2012). Diyabet ve aterosklerozun moleküler mekanizmaları: Adiponektinin rolü. *Endokrin, Metabolizma, Bağışıklık Sistemi Bozuklukları. İlaç Hedefleri*. 12, 118–131. doi: 10.2174/187153012800493468.
- Koivunen, S., Viljakainen, M., Männistö, T., Gissler, M., Pouta, A., Kaaja, R., Eriksson, J., Laivuori, H., Kajantie, E., Vääräsmäki, M. (2020). Pregnancy outcomes according to the definition of gestational diabetes, *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229496>.
- Koroglu, N., Aydogan Mathyk, B., Tola, E. N., Aslan Cetin, B., Temel Yuksel, I., Dag, I., & Yetkin Yıldırım, G. (2019). Gremlin-1 and Gremlin-2 levels in polycystic ovary syndrome and their clinical correlations. *Gynecological Endocrinology*, 35(7), 604-607.
- Lambie, C.G. (1927). Diabetes and Pregnancy. *Trans. Edinb. Obstet. Soc*, 47, 43–59.
- Lappas M. (2014). Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*, 63, 250–262. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.001.
- Lappas, M., Hiden, U., Desoye, G., Froehlich, J., Hauguel-de Mouzon, S., Jawerbaum, A. (2011). The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*, 15, 3061–3100. doi: 10.1089/ars.2010.3765.
- Liao, W.X., Moore, R.K., Otsuka, F., Shimasaki, S. (2003). Effect of Intracellular Interactions on the Processing and Secretion of Bone Morphogenetic Protein-15 (BMP-15) and Growth and Differentiation Factor-9: Implication of The Aberrant Ovarian Phenotype of Bmp-15 Mutant Sheep. *Journal of Biological Chemistry*, 278(6), 3713-3719. <https://doi.org/10.1074/jbc.M210598200>.

- Lilia, Z., Boris, T., Qingyun B., Resau, J., Huillard, E., Marx, M., Calothy, G., Blair, D.G. (2000). Biosynthesis, Post-translation Modification, and Functional Characterization of Drm/Gremlin. *Journal of Biological Chemistry*, 275(12), 8785-8793. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.12.8785>.
- Manea, A., Tanase, L.I., Raicu, M., Simionescu, M. (2010). Transcriptional regulation of NADPH oxidase isoforms, Nox1 and Nox4, by nuclear factor-kappaB in human aortic smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 396, 901–907. doi:10.1016/j.bbrc.2010.05.019.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T. (1997). Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med*, 3, 1029–1033. doi: 10.1038/nm0997-1029.
- McIntyre, H.D., Catalano, P., Zhang, C. *et al.* (2019). Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>.
- Metzger, B.E., Gabbe, S.G., Persson, B., Buchanan, T.A., Catalano, P.A., Damm, P., Dyer, A.R., Leiva, A., Hod, M., Kitzmiller, J.L., Lowe, L.P., McIntyre, H.D., Oats, J.J., Omori, Y., Schmidt, M.I. (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33(3), 676-82.
- Mitola, S., Ravelli, C., Moroni, E., Salvi, V., Leali, D., Ballmer-Hofer, K., Presta, M. (2010). Gremlin is a novel agonist of the major proangiogenic receptor VEGFR2. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(18), 3677-3680.
- Miyazono, K., Hellman, U., Wernstedt, C., Heldin, C.H. (1988). Latent high molecular weight complex of transforming growth factor beta 1. Purification from human platelets and structural characterization. *Journal of Biological Chemistry*, 263(13), 6407-6415. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)68800-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)68800-3).
- Müller, I. I., Chatterjee, M., Schneider, M., Borst, O., Seizer, P., Schönberger, T., ... & Gawaz, M. (2014). Gremlin-1 inhibits macrophage migration inhibitory factor-dependent monocyte function and survival. *International journal of cardiology*, 176(3), 923-929.
- Padhi, S., Kumar, A., Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomed Pharmacother*. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
- Pérez-Pérez, A., Maymó, J.L., Gambino, Y.P., Guadix, P., Dueñas, J.L., Varone, C.L., Sánchez-Margalet, V. (2013). Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: possible role of leptin. *Horm. Metab. Res.*, 45, 436–442. doi: 10.1055/s-0032-1333276.

- Pessler, D., Rudich, A., Bashan, N. (2001). Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. *Diabetologia*, 44, 2156–2164. doi: 10.1007/s001250100024.
- Phelps, R.L., Metzger, B.E., Freinkel, N. (1981). Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 140, 730–736. doi: 10.1016/0002-9378(81)90731-6.
- Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M., Vickers, M.H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(11), 33-42. doi: 10.3390/ijms19113342.
- Prentki, M., Nolan, C.J. (2006). Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J. Clin. Investig*, 116, 1802–1812. doi: 10.1172/JCI29103.
- Qian, S. W., Tang, Y., Li, X., Liu, Y., Zhang, Y. Y., Huang, H. Y., ... & Tang, Q. Q. (2013). BMP-4-mediated brown fat-like changes in white adipose tissue alter glucose and energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(9), 798-807.
- Retnakaran, R., Hanley, A.J.G., Raif, N., Connelly, P.W., Sermer, M., Zinman, B. (2004). Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27, 799–800. doi:10.2337/diacare.27.3.799.
- Rosenzweig, B.L., Imamura, T., Okadome, T., Cox, G.N., Yamashita, H., Dijke, P., Heldin, C.H., Miyazono, K. (1995). Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92 (17) 7632-7636. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.17.7632>.
- Satman, I., Omer, B., Tutuncu, Y., Kalaca, S., Gedik, S., Dinccag, N., Karsidag, K., Genc, S., Telci, A., Canbaz, B., Turker, F., Yılmaz, T., Çakır, B., Tuomilehto, J. (2013). TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal Epidemiol*, 28(2), 169–80.
- Sipe, J.B., Zhang, J., Waits, C., Skikne, B., Garimella, R., Anderson, H.C. (2004). Localization of bone morphogenetic proteins (BMPs)-2, -4, and -6 within megakaryocytes and platelets, *Bone*, 35(6), 6, 1316-1322. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.08.020>.
- Sun. K., Tordjman, J., Clément. K., & Scherer, P. E. (2013). Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell metabolism*, 18(4), 470-477.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. (2017). *Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi* (Yayın No 1070). Erişim adresi: [https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR\\_D1bic\\_S23\\_Obezite-ve-Diyabet-Klinik-Rehberi.pdf](https://extranet.who.int/ncdccs/Data/TUR_D1bic_S23_Obezite-ve-Diyabet-Klinik-Rehberi.pdf)

- Tumelty, K. E., Higginson-Scott, N., Fan, X., Bajaj, P., Knowlton, K. M., Shamashkin, M., ... & Berasi, S. P. (2018). Identification of direct negative cross-talk between the SLIT2 and bone morphogenetic protein–Gremlin signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 293(9), 3039-3055.
- Türkiye Diyabet Vakfı. (2025). *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi* (14.baskı) İstanbul: Türkiye Diyabet Akademisi Yayınları.
- Urist R., (1965). Bone: Formation by Autoinduction. *Science*, 150, 893-899. doi:10.1126/science.150.3698.893.
- Virjee, S., Robinson, S., Johnston, D.G (2001). Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med*, 94(10), 502-9.
- Wang, Q., Xun, L., Li, C., Zhang, W., Lv, Y., Wang, L., Wu, L., Meng, L., Fan, Y., Ding, H., Long, W., Lv, M., (2019). Down-regulated long non-coding RNA PVT1 contributes to gestational diabetes mellitus and preeclampsia via regulation of human trophoblast cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 120. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109501>.
- Weir, G.C., Laybutt, D.R., Kaneto, H., Bonner-Weir, S., Sharma, A. (2001). Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*, 154–159. doi:10.2337/diabetes.50.2007.S154.
- Williams, M.A., Qiu, C., Muiy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T., Luthy, D.A. (2004). Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol*, 89, 2306–2311. doi: 10.1210/jc.2003-031201.
- Wu, J.N., Gu, W.R., Xiao, X.R., Zhang, Y., Li, X.T., Yin, C.M. (2019). Gestational weight gain targets during the second and third trimesters of pregnancy for women with gestational diabetes mellitus in China, *Eur. J. Clin. Nutr*;
- Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y., Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., Yamashita, S., Noda, M., Kita, S., Ueki, K. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.*, 8, 1288–1295. doi: 10.1038/nm788.
- Zhang, C., Bao, W., Rong, Y., Yang, H., Bowers, K., Yeung, E., Kiely, M. (2013). Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review, *Human Reproduction Update*, 19(4), 376–390. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt013>.
- Zhang, J., Li, L. (2005). BMP signaling and stem cell regulation. *Developmental Biology*, 284, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.05.009>.
- Zhu, C., Yang, H., Geng, Q., Ma, Q., Long, Y., Zhou, C., Chen, M. (2015). Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PLoS ONE*, 10. doi: 10.1371/journal.pone.0126490.

Zhu, Y. & Zhang, C. (2016). Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr. Diab. Rep*, 16, 7.



## ETİK KURUL KARARI



### RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARASTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastalarında Gremlin-1, BMP-4 Parametrelerinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	1115

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Doç.Dr.Medeni ARPA			
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	09.07.2024	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	09.07.2024	1.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 2024/200	Tarih:18.07.2024			
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "Öy birliği" ile karar verilmiştir.				

#### RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI **Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım *	
Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR(Başkan)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Mehmet KIVRAK (Üye)	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Şenol ŞENTÜRK (Üye)	Kadın Hastalıkları ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Yasin YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr.Taha Emre KÖSE (Üye)	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr. Meltem PUŞUROĞLU (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Atilla TOPÇU (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Nuray DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Muhammet KAIM(Üye)	Göz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

\* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : d8c5e07af5a6

Belge Takip Adresi: <http://ebys.erdogan.edu.tr/EBYS/eimzadogrulama>

