

Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerde Serum YKL-40 Düzeyi

Serum YKL-40 Level in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus

Nevin Tüten¹, Koray Gök², Mine Kucur³, Abdullah Serdar Açıkgoz⁴,
Mahmut Öncül⁴, Abdullah Tüten⁴

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

² Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

³ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı

Yazışma Adresi / Correspondence:

Nevin Tüten

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

T: +90 535 897 29 52

E-mail : drnevinyilmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 07.06.2021 Kabul Tarihi / Accepte: 16.08.2021

Orcid :

Nevin Tüten <https://orcid.org/0000-0001-8609-4770>

Koray Gök <https://orcid.org/0000-0002-7420-1484>

Mine Kucur <https://orcid.org/0000-0002-6579-1996>

Abdullah Serdar Açıkgoz <https://orcid.org/0000-0001-9355-7753>

Mahmut Öncül <https://orcid.org/0000-0002-9634-3651>

Abdullah Tüten <https://orcid.org/0000-0002-8495-6426>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):92-97) DOI: 10.31832/smj.948949

Öz

Amaç	GDM'li (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ve sağlıklı gebelerde anne serumunda YKL-40 düzeyini ölçerek bu gebelerdeki insülin direnci üzerindeki rolünü açıklığa kavuşturmak.
Yöntem ve Gereçler	Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında 40 GDM ve 40 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelere ait demografik ve klinik parametreler hasta dosyalarından alındı. Bu gebelerde açlık glukoz, HbA1c, açlık insülin ve YKL-40 düzeyi ölçüldü. HOMA-IR değeri hesaplandı. GDM'li ve sağlıklı gebelerdeki parametreler karşılaştırıldı. Serum YKL-40 düzeyinin insülin direnci parametreleriyle ilişkisi araştırıldı.
Bulgular	GDM'li ve sağlıklı gebeler arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, lökosit sayısı ve açlık glukoz düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (tümü için $p > 0,05$). GDM'li gebelerin sağlıklı term gebelere göre VKİ, HbA1c, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve YKL-40 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (sırasıyla, $31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$; $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$; $82,9 \pm 11,4$, $56,5 \pm 9,2$, $p:0,001$). Serum YKL-40 düzeyi VKİ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değeri ile pozitif korele saptandı (sırasıyla, $r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$).
Sonuç	GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyinin arttığı ve bu düzeyin insülin direnci parametreleriyle pozitif korele olduğu tespit edilmiştir.
Anahtar Kelimeler	GDM; insülin direnci; HOMA-IR; YKL-40

Abstract

Introduction To clarify its role on insulin resistance in pregnant women with GDM and by measuring the level of YKL-40 in maternal serum.

Materials and Methods Between June 2012 and June 2013, 40 GDM and 40 healthy pregnant women were included in the study. Demographic and clinical parameters of pregnant women were obtained from patient files. Fasting glucose, HbA1c, fasting insulin and YKL-40 levels were measured in these pregnant women. The HOMA-IR value was calculated. The parameters of GDM and healthy pregnant women were compared. The relationship between serum YKL-40 level and insulin resistance parameters was investigated.

Results There was no statistical difference between GDM and healthy pregnant women in terms of age, systolic and diastolic blood pressure, gestational week, birth weight, leukocyte count and fasting glucose level ($p > 0.05$ for all). BMI, HbA1c, fasting insulin level, HOMA-IR value and YKL-40 level were found to be statistically significantly higher in pregnant women with GDM compared to healthy pregnant women ($31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$; $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$; $82,9 \pm 11,4$, $56,5 \pm 9,2$, $p:0,001$, respectively). Serum YKL-40 level was positively correlated with BMI, HbA1c, fasting insulin and HOMA-IR value ($r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$, respectively).

Conclusion It was determined that serum YKL-40 level increased in pregnant women with GDM and this level was positively correlated with insulin resistance parameters.

Keywords GDM; insulin resistance; HOMA-IR; YKL-40

GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen glukoz intoleransdır ve çoğunlukla doğumdan sonra geriler.¹ Anne ve bebekte doğum komplikasyonları ve uzun dönemde tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişimi açısından risk oluşturur.² İnsülin direnci, obezite ve tip 2 DM gelişimiyle ilişkili düşük dereceli inflamasyonun GDM'li gebelerde de olduğu saptanmıştır.³⁻⁵

YKL-40, nötrofiller, makrofajlar ve damar düz kas hücreleri dahil birçok hücre tarafından salgılanan, 40 kDa ağırlığında bir glikoproteindir.^{6,7} Akut ve kronik inflamasyonla karakterize birçok hastalıkta dolaşımında YKL-40 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir.⁸⁻¹⁰ On iki çalışmayla yapılan bir derlemeye göre serum YKL-40 düzeyi Tip 2 DM'li hastalarda yüksek saptanmıştır.¹¹ Ayrıca, YKL-40 tip 2 DM'deki metabolik ve inflamatuvar parametrelerin değerlendirmesinde bir belirteç olarak tanımlanmıştır.¹² Tip 2 DM'nin aksine GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir.¹³⁻¹⁷

Bu çalışmada, GDM'li ve sağlıklı gebelerde anne serumunda YKL-40 düzeyini ölçerek bu gebelerdeki durumunu açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu vaka-kontrol çalışması Haziran 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:14.05.2012, Sayı:13419). 40 sağlıklı ve 40 GDM'li gebe çalışmaya dahil edildi. Bütün kadınlardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri: herhangi bir gebelik komplikasyonu olmayan sağlıklı gebeler (kontrol grubu) ve GDM'li gebeler (çalışma grubu) olarak, çalışma hariçi tutulma kriterleri: sigara içme, kronik hastalık öyküsü (örn. epilepsi, böbrek yetmezliği ve kalp hastalığı gibi),

karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı (insülin, kortizon gibi), fetal anomalili bebek öyküsü, doğum eylemindeki gebeler ve preeklampsi olarak belirlendi.

Vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri şu formülle hesaplandı: ağırlık (kg)/boy (m²).

Gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplandı ve on ikinci gebelik haftasına kadar yapılmış olan ultrasonografideki baş popo mesafesiyle (BPM) doğrulandı.

Bütün gebelere 24. ve 28. gebelik haftaları arası 50 gram glukoz yükleme testi ile GDM taraması yapıldı. 1 saatlik test sonucu 140 mg/dl'ye (7,8 mmol/l) eşit veya bu değeri geçen hastalara 100 gram oral glukoz tolerans testi önerildi. 100 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçları Carpenter-Coustan kriterlerine göre değerlendirildi.¹⁸ En az iki anormal değerle karşılaşıldığında GDM tanısı koyuldu: açlık, ≥ 95 mg/dl (5,3 mmol/l); 1 saat, ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l); 2 saat, ≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/l); 3 saat, ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l). GDM'li gebelerin 28'inin glisemik kontrolü sadece diyetle, 12'sinin diyetle ek olarak kullanılan insülinle sağlandı.

Asgari 8 saat açlığı bulunan term gebelerden 10 ml brakial venöz kan alındı. Yarım saat içinde 5.000 devir/dk ile 10 dakika numune santrifüj edildi. Ayrılan serum işlem yapılına kadar -80 °C'de saklandı.

Açlık serum glukoz düzeyi heksokinaz yöntemiyle ölçüldü. Glukoz tahlili için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,9 ve %1,8 idi. Serum glikolize hemoglobin (HbA1c) düzeyi katyon değişim kromatografisi ile ölçüldü. HbA1c testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %0,78 ve %0,65 idi. Serum insülin düzeyi ticari bir kit (DSL-1600, ABD) kullanılarak radioimmunoassay yöntemiyle ölçüldü. İnsülin testi için tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik katsayıları sırasıyla %1,9 ve %2,8 idi. İnsülin direnci, aşağıdaki formüle göre hesaplandı. HOMA-IR = [açlık glukozu (mmol/l) × açlık

insülini ($\mu\text{U/ml}$) /22,5.19 Serum YKL-40 düzeyi, ticari bir ELİSA kitiyle (Quidel, Santa Clara, CA) ölçüldü. Tahlil içi ve tahliller arası değişkenlik sırasıyla %3,6 ve %5,3 idi. Testin duyarlılığı 20 ng/ml idi.

İstatistiksel analizde SPSS version 20.0 (Chicago, IL) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımı, Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında İndependent Student t testi, göstermeyenlerde Mann-Whitney -U testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı. Değişkenler, ortalama \pm standart sapma (SD) ya da n/N, % ile ifade edildi. YKL-40 ile diğer parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmede Pearson correlation testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan gebelerin demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterildi. GDM'li ve sağlıklı gebeler arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı, gebelik haftası, doğum ağırlığı, lökosit sayısı ve açlık glukoz düzeyi açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (tümü için $p > 0,05$). GDM'li gebelerin VKİ, HbA1c, açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ve YKL-40 düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek saptandı (sırasıyla, $31,8 \pm 4,3$, $28,1 \pm 2,4$, $p:0,001$; $5,86 \pm 1,85$, $5,11 \pm 0,25$, $p:0,001$; $12,74 \pm 6,52$, $7,44 \pm 2,12$, $p:0,001$, $3,12 \pm 1,94$, $1,81 \pm 0,48$, $p:0,001$) (Şekil 1). Serum YKL-40 düzeyi VKİ, HbA1c, açlık insülin ve HOMA-IR değeri ile pozitif korele saptandı (sırasıyla, $r:0,507$, $p:0,001$; $r:0,668$, $p:0,001$; $r:0,556$, $p:0,001$; $r:0,379$, $p:0,009$) (Tablo 2)

Tablo 1: GDM'li ve Sağlıklı Gebelerin Demografik, Klinik ve Laboratuvar Sonuçları

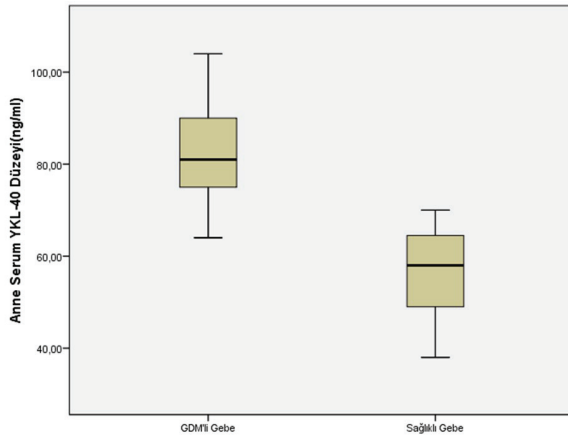
Değişkenler	GDM'li Gebe (n:40)	Sağlıklı Gebe (n:40)	p
Yaş (yıl, ort \pm ss)	34,2 \pm 3,15	33,7 \pm 4,35	AD
VKİ (kg/m ² ort \pm ss)	31,8 \pm 4,3	28,1 \pm 2,4	0,001*
SKB (mmHg)	118 \pm 14,0	115 \pm 12,1	AD
DKB (mmHg)	71,5 \pm 8,9	70,2 \pm 7,4	AD
Doğum haftası (ort \pm ss)	38,4 \pm 2,7	38,8 \pm 1,1	AD
Doğum ağırlığı (gr, ort \pm ss)	3354 \pm 655	3248 \pm 536	AD
Lökosit (n/ μl ,ort \pm ss)	13760 \pm 2789	13210 \pm 2620	AD
Açlık glukoz (mg/dl, ort \pm ss)	92,4 \pm 21,8	88,8 \pm 12,1	AD
HbA1c (% , ort \pm ss,)	5,86 \pm 1,85	5,11 \pm 0,25	0,001*
Açlık insülin (mU/l, ort \pm ss)	12,74 \pm 6,52	7,44 \pm 2,12	0,001*
HOMA-IR (ort \pm ss)	3,12 \pm 1,94	1,81 \pm 0,48	0,001*
YKL-40 (ng/ml, ort \pm ss)	82,9 \pm 11,4	56,5 \pm 9,2	0,001*

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, HbA1C: Glikolize hemogloblin düzeyi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, * $p < 0,05$: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı Değil

Tablo 2: Anne Serum YKL-40 Düzeyinin Çeşitli Parametrelerle Korelasyonu

Değişkenler	YKL-40	
	r	p
Yaş	-0,173	AD
VKİ	0,507	0,001 *
Doğum haftası	0,072	AD
Doğum ağırlığı	0,087	AD
Lökosit	0,106	AD
Açlık glukoz	-0,034	AD
HbA1c	0,668	0,001 *
Insulin	0,556	0,001 *
HOMA-IR	0,379	0,009 *

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, HbA1C: Glikolize hemoglobin düzeyi, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance, *p<0,05: istatistiksel açıdan anlamlı, AD: Anlamlı Değil



Şekil 1: GDM'li (Gestasyonel Diyabetes Mellitus) ve Sağlıklı Gebelerde Serum YKL-40 Düzeyi

TARTIŞMA

Bu çalışmada, düşük dereceli inflamasyonun olduğu GDM'li gebelerde lökosit düzeyi sağlıklı gebelerle benzer olmasına rağmen serum YKL-40 düzeyi belirgin olarak yüksek saptandı. GDM patofizyolojisinde yer alan insülin direnciyle uyumlu şekilde açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeri yüksek saptandı. GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre açlık glukoz düzeyi benzer olsa da uzun süreli glisemik kontrolü gösteren HbA1c düzeyi belirgin ola-

rak yüksek saptandı. Ayrıca, anne serumu YKL-40 düzeyi, azalan sırayla HbA1c, açlık insülin, VKİ ve HOMA-IR değeriyle pozitif olarak korele saptandı.

Deng Y ve ark.nın yaptıkları bir derlemede astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, psöriazis, ateroskleroz, kolorektal kanser, küçük hücreli akciğer kanseri ve mide kanseri gibi inflamasyonla karakterize durumlarda serum YKL-40 düzeyinin arttığı belirtilmiştir.20 Bizim çalışmamızda GDM'li gebelerdeki inflamasyonu göstermede lökosit sayısı yetersiz kalsa da serum YKL-40 düzeyi yüksekliği bunu doğrulamıştır. Bu durum YKL-40 düzeyini, yukarıdaki hastalara göre GDM'li gebelerdeki düşük dereceli inflamasyonu göstermedeki başarısından dolayı önemli kılmaktadır. Serum YKL-40 düzeyinin inflamasyonu tesbitteki etkinliğini, Gybel-Brask D ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerde sağlıklı gebelere göre 12. gebelik haftası gibi erken dönemde bile serum YKL-40 düzeyi artışının gösterilmesi 16 ve Aktulay A ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerde sadece serum YKL-40 düzeyi değil aynı zamanda inflamasyonla ilişkili nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) artışının gösterilmesi teyit etmektedir. Ne yazık ki bizim çalışmamızda Aktulay A ve ark.nın çalışmasındaki nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve platelet/lenfosit oranı (PLO) değerlendirilmesi yapılmamıştır.

YKL-40'ın yağ dokusuna makrofaj infiltrasyonu sonucu gelişen insülin direnciyle ilişkili olduğu bilinmektedir. 8 Bu durum özellikle şişmanlardaki inflamasyon ile insülin direnci arasındaki ilişkiye işaret etmesi açısından önemlidir.²¹ Gebelik insülin direnciyle karakterize bir durum olup gebenin pankreası bu direncin üstesinden gelmek için insülin salgısını artırır ve gebelikte hiperinsülinemik bir ortam oluşur. Gebelikteki insülin direnci başta insan plasental laktojen (HPL) olmak üzere; insan plasental büyüme hormonu, östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin gibi birçok plasental hormonun insülin karşıtı etkisi sonucu ortaya çıkar.²² Yukarıdaki bilgilerin ışığında, GDM'li gebelerde hem inflamasyon hem de insülin direnciyle

ilişkili bulunan YKL-40'ın serum düzeyinin artması, VKİ ve insülin direnci parametreleriyle korele olması beklenir, ancak şimdiki kadar yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır.

Schaller G ve ark.nın yaptığı çalışmada GDM'li gebelerle sağlıklı gebeler arasında serum YKL-40 düzeyi açısından fark saptanmamıştır. Ancak, bu çalışmada serum YKL-40 düzeyi VKİ ve insülin direnci parametreleri olan açlık insülin düzeyi, HOMA-IR değeri ile pozitif korele bulunmuştur.¹³ Benzer korelasyonların tespit edildiği bizim çalışmamızda ise serum YKL-40 düzeyinin GDM'li gebelerde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu tesbitin mümkün olmasının muhtemel nedeni çalışmamızdaki grupların gebe sayısının daha fazla olmasıdır.

Rinnov AR ve ark. ise, serum YKL-40 düzeyinin doğumdan sonraki dönemde gebeliğin 3. trimesterine göre yüksek olduğunu ve GDM'li gebelerde hem gebeliğin 3. trimesterinde hem de doğum sonrası dönemde sağlıklı gebelere göre düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak, inflamasyonla YKL-40 arasındaki yakın ilişkiyi doğrulayan şekilde serum YKL-40 düzeyini, inflamatuvar bir sitokin olan IL-6 ile pozitif korele bulmuşlardır. Ancak, bu bulguların net bir açıklamasını yapamamışlardır.¹⁴ Bu çalışmanın bulguları, insülin direnciyle ilişkili tip 2 DM'li hasta çalışmalarından yapılan derlemedeki bu hastalardaki artmış serum YKL-40 düzeyi sonucuyla uyumsuzdur.¹¹

Li J ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyini sağlıklı gebelere göre yüksek tespit etmişler ve bu düzeyi HbA1c değeri, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR değeriyle pozitif olarak korele saptamışlardır.¹⁶

Bu çalışmanın güçlü tarafı olarak, gruplardaki gebe sayısının yüksek olması, insülin direnci parametrelerine ek olarak inflamasyon belirteçlerinin de değerlendirilmesi sayılabilir. Zayıf tarafı olarak ise sadece term gebelere yapılması ve inflamasyonla ilgili daha nitelikli parametre-

rin ölçülmemesi sayılabilir.

Bu çalışmada GDM'li gebelerde serum YKL-40 düzeyinin arttığı ve bu düzeyin insülin direnci parametreleriyle pozitif korele olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu gebelerdeki düşük dereceli inflamasyonu tesbitte de değerli olabileceği düşünülmüştür. Ancak, insülin direnci ve inflamasyonla ilişkisini daha iyi ve doğru bir şekilde değerlendirmek için gebeliğin erken döneminden sonuna kadar daha büyük ölçekli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Mack LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):207-217. doi: 10.1016/j.ogc.2017.02.002. PMID: 28499531.
2. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):743-754. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.004. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30297319.
3. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015 Jul;36(7):709-15. doi: 10.1016/j.placenta.2015.04.006. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25972077; PMCID: PMC4466145.
4. McElwain CJ, McCarthy FP, McCarthy CM. Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Immune Dysregulation: What We Know So Far. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 20;22(8):4261. doi: 10.3390/ijms22084261. PMID: 33923959; PMCID: PMC8073796.
5. Pan X, Jin X, Wang J, Hu Q, Dai B. Placenta inflammation is closely associated with gestational diabetes mellitus. *Am J Transl Res.* 2021 May 15;13(5):4068-4079. PMID: 34149999; PMCID: PMC8205654.
6. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sorensen O, Benfield TL, Nielsen HJ, et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110:351-360.
7. Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R, et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem.* 2003;278:44058-44067. doi: 10.1074/jbc.M306792200.
8. Tong X, Wang D, Liu S, Ma Y, Li Z, Tian P, et al. The YKL-40 protein is a potential biomarker for COPD: a meta-analysis and systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Jan 30;13:409-418. doi: 10.2147/COPD.S152655. PMID: 29430175; PMCID: PMC5796800.
9. Baldacci F, Lista S, Palermo G, Giorgi FS, Vergallo A, Hampel H. The neuroinflammatory biomarker YKL-40 for neurodegenerative diseases: advances in development. *Expert Rev Proteomics.* 2019 Jul;16(7):593-600. doi: 10.1080/14789450.2019.1628643. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31195846.
10. Deng Y, Li G, Chang D, Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Dec;511:40-46. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.035. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002471.
11. Luo W, Zhang L, Sheng L, Zhang Z, Yang Z. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):6. Published 2021 Jan 15. doi:10.1186/s13098-021-00624-9
12. Naka KK, Papanthassiou K, Bechlioulis A, Pappas K, Tigas S, Makriyiannis D, et al. Association of vascular indices with novel circulating biomarkers as prognostic factors for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2018 Mar;53:31-37. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.12.010. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288632.
13. Schaller G, Brix JM, Placher-Sorko G, Höllerl F, Scherthaner GH, Scherthaner G. YKL-40 concentrations are not elevated in gestational diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2010 Apr;40(4):339-43. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02274.x. PMID: 20486995.
14. Rimmov AR, Rathcke CN, Bonde L, Vilsbøll T, Knop FK. Plasma YKL-40 during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *J Reprod Immunol.* 2015 Nov; 112:68-72. doi: 10.1016/j.jri.2015.06.092. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26301577.
15. Li J, Niu G, Wang H, Wang K, Huang B, Li M. Serum YKL-40 levels in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(5):412-5. doi: 10.3109/09513590.2015.1126707. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26698539.
16. Gybel-Brask D, Johansen JS, Christiansen IJ, Skibsted L, Høgdaal EV. Serum YKL-40 and gestational diabetes- an observational cohort study. *APMIS.* 2016 Sep;124(9):770-5. doi: 10.1111/apm.12573. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27457220.
17. Aktulay A, Engin-Ustun Y, Ozkan MS, et al. GESTATIONAL DIABETES MELLITUS SEEMS TO BE ASSOCIATED WITH INFLAMMATION. *Acta Clin Croat.* 2015;54(4):475-478.
18. Sert UY, Ozgu-Erdinc AS. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1307:231-255. doi: 10.1007/5584_2020_512. PMID: 32314318.
19. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015 Dec;9(6):380-5. doi: 10.5582/ddt.2015.01207. PMID: 26781921.
20. Deng Y, Li G, Chang D, Su X. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2020 Dec; 511:40-46. doi: 10.1016/j.cca.2020.09.035. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002471.
21. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest.* 2006; 116:33-35. doi: 10.1172/JCI27280.
22. Guerrero Cervera B, Morales-Suarez-Varela M, Perales Marin A, Peraita-Costa I, Marcos Puig B, Llopis-Morales A, et al. Alterations of carbohydrate metabolism during pregnancy. Effects on the mother and new born infant. *Med Clin (Barc).* 2020 Feb 28;154(4):119-124. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2019.04.021. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31239079.