



**T.C  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTE HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ANABİLİM DALI BAŞKANI PROF. DR. N. CEM FİÇİCİOĞLU**

**GESTASYONEL DİYABET TARAMASINDA 11-14. GEBELİK  
HAFTALARI ARASINDA YAPILAN 50 GR GLUKOZ  
YÜKLEME TESTİ İLE 24-28. GEBELİK HAFTALARI  
ARASINDA YAPILAN 50 GR GLUKOZ YÜKLEME TESTİ  
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. YÜCEL İNAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: YRD. DOÇ. DR. GAZİ YILDIRIM**

**İSTANBUL – 2011**

# 1-İÇİNDEKİLER

<b>1</b>	<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>i</b>
<b>2</b>	<b>BEYAN</b>	<b>v</b>
<b>3</b>	<b>ETİK KURUL VE BİLİMSEL KURUL ONAYLARI</b>	<b>vi</b>
<b>4</b>	<b>TEŞEKKÜRLER</b>	<b>ix</b>
<b>5</b>	<b>KISALTMALAR</b>	<b>xi</b>
<b>6</b>	<b>GİRİŞ</b>	<b>1</b>
6.1	TARİHÇE	1
<b>7</b>	<b>EPİDEMİYOLOJİ</b>	<b>2</b>
<b>8</b>	<b>RİSK FAKTÖRLERİ</b>	<b>3</b>
8.1	KİLO ÖZELLİKLERİ	4
8.2	FİZİKSEL AKTİVİTE	4
8.3	DİYET	4
8.4	SİGARA	5
8.5	MODİFİYE EDİLEMİYEN GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ	5
<b>9</b>	<b>GEBELİKTE VE GESTASYONEL DİYABETTE GLUKOZ METABOLİZMASI</b>	<b>6</b>
9.1	NORMAL GLUKOZ DENGESİ	6
9.2	GEBELİKTE VE GDM'DE GLUKOZ REGÜLASYONU, METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER	7
9.3	GDM VE OTOİMMÜNİTE	8
9.4	GDM VE MONOGENİK DİYABET	8
9.5	GDM VE KRONİK İNSÜLİN DİRENCİ	9
9.5.1	<i>Gebelikte ve GDM'de insülin direnci mekanizmaları</i>	9
9.6	β HÜCRE KOMPANSASYONU	12
9.7	GEBELİKTE VE GDM'DE LİPİD METABOLİZMASI	13
9.8	GEBELİK VE GDM'DE KAN BASINCI	14
<b>10</b>	<b>MATERNAL DİABETİN ETKİLERİ</b>	<b>15</b>
10.1	PLASENTA	15
10.2	DÜŞÜK	15
10.3	EMBRİYOGENEZ VE MALFORMASYONLAR	16
10.4	FETAL PANKREAS	17
10.5	FETAL BÜYÜME	17
10.6	ÖLÜ DOĞUM	18
<b>11</b>	<b>GESTASYONEL DİYABET TANI VE TARAMASI</b>	<b>20</b>
11.1	HİPERGLİSEMİ VE KÖTÜ GEBELİK SONUÇLARI (HYPERGLYCEMIA AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOME, HAPO) ÇALIŞMASI	20
11.2	DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) KRİTERLERİ	23
11.3	AVRUPA DİYABET ÇALIŞMA BİRLİĞİ (EASD) KRİTERLERİ	25
11.4	AMERİKAN DİYABET BİRLİĞİ (ADA) KRİTERLERİ	26
11.5	TÜRKİYEDE DURUM	29
<b>12</b>	<b>TEDAVİ</b>	<b>32</b>
12.1	EGZERSİZ	32
12.2	BESLENME	33
12.2.1	<i>Karbonhidrat</i>	34
12.2.2	<i>Yağ</i>	34
12.2.3	<i>Vitamin ve Mineral</i>	35
12.3	KİLO	36
12.4	FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ	37
12.4.1	<i>İnsülin</i>	37

12.4.2	Oral antidiyabetik ilaçlar.....	38
12.5	ANTEPARTUM DEĞERLENDİRME VE DOĞUM.....	39
12.6	POSTPARTUM TARAMA .....	40
<b>13</b>	<b>AMAÇ.....</b>	<b>41</b>
<b>14</b>	<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>43</b>
14.1	ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ .....	43
14.2	ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ .....	44
14.3	PROSEDÜR.....	45
14.3.1	Glukoz testi.....	45
14.3.2	Glukoz ölçümü.....	45
<b>15</b>	<b>BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>52</b>
<b>17</b>	<b>ÖZET.....</b>	<b>62</b>
<b>18</b>	<b>ABSTRACT .....</b>	<b>63</b>
<b>19</b>	<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>64</b>

### **3 BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için referans gösterdiğimi ve bu referansları listelediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu tezin yayınlanması konusundaki tasarruf hakkı üniversiteye aittir ve yayınlanması için izin gerekmektedir. Yine bu tezden yazarının izni olmadan fotokopi ile çoğaltma yapılamayacağı ve tezden ancak referans vermek kaydıyla alıntı yapılabileceği unutulmamalıdır.

## 4 ETİK KURUL ve BİLİMSEL KURUL ONAYLARI

 <b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</b>	<b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİTESİ KARAR FORMU</b>
---	---

<b>KURUL ADI</b>	<b>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİTESİ</b>
<b>AÇIK ADRES</b>	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul
<b>TELEFON</b>	0216 578 47 97
<b>E-POSTA</b>	gulin.demir@yeditepe.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diabet taramasında 11-14. gebelik haftaları arasında yapılan 50gr glukoz yükleme testi ile 24-28. haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme testinin sonuçlarının karşılaştırılması.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.C.Narter Yeşildağlar		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	YOK		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	YOK		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.C YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	DEVLET YOLU ANKARA CAD.NO:102-104 KOZYATAĞI / İSTANBUL		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	YOK		
	DESTEKLEYİCİNİN YAŞAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	YOK		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>
		FAZ 4 <input type="checkbox"/>	BE/BY <input type="checkbox"/>	DİĞER <input type="checkbox"/>
	İLAÇ ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/>	DIŞI <input type="checkbox"/>	Diğer ise belirtiniz: Belirtiniz:	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
<b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	06.12.2010	000	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

	Belge Adı		Açıklama
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME  
KOMİTESİ KARAR FORMU


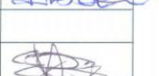


SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 066	Tarih: 21/12 / 2010
	Doç.Dr.Celalettin Narter Yeşildağlar sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik bir sakınca bulunmadığına toplantıya katılan değerlendirme kurulu üyelerinin oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

DEĞERLENDİRME KOMİTESİ BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komitesi Kuruluş ve Çalışma Esasları.
---------------	---

DEĞERLENDİRME KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. R. Serdar ALPAN
DEĞERLENDİRME KOMİTESİ ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. R. Serdar Alban	Farmakoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. S. Sami Kartı	Hematoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Reha Cengizler	Pediyatri	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar Öztezcan	Biyokimya	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Dr. Baki Ekçi	Genel Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç Dr. Ferda Özkan	Patoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç Dr. Elif Vatanoğlu	Deontoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nural Bekiroğlu	Biyoistatistik	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Esra Can Say	Diş Has. Ted.	YÜDF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meriç Köksal	Eczacılık	YÜEF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza Okur	Hukuk	YÜHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Başar Atalay	Beyin Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* : Araştırma ile ilişki  
\*\* : Toplantıda Bulunma

**Önemli Not:** Çalışmanın Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komitesi tarafından onaylanan protokole göre yürütülmesi ve çalışma protokolündeki değişikliklerin kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

26/04/2011

**SAYI:** B.30.2.YTÜ.0.70.10.00-001/847

**KONU:** Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doç.Dr.C.Narter Yeşildağlar ve Arş.Gör.Dr.Yücel İnan 'ın çalışması ile ilgili maddi destek talebi hakkında;

Sn. Doç.Dr.C.Narter Yeşildağlar ,

"Gestasyonel Diabet taramasında 11-14. Gebelik haftaları arasında yapılan 50 gr glukoz yükleme testi ile 24-28. Haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme testinin sonuçlarının karşılaştırılması " Konulu çalışmasında 100 hasta üzerinde yapılacak olan 50 gr yükleme testinin hasta başına düşen kesin maliyeti hesaplanarak (8,8 TL ), talebinizle ilgili olarak toplam **880 TL** kurumumuz tarafından ödenmesine karar verilmiştir.

Bilgilerinize sunar , çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Saygılarımızla,

  
Prof. Dr. Kemal SARICA  
Bilimsel Komite Başkanı  
Yeditepe Üniversitesi Hastanesi

  
Prof. Dr. Canan AYKUT BİNGÖL  
Tıbbi Koordinatör  
Yeditepe Üniversitesi Hastanesi



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ  
Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102 - 104 34752 Kozyatağı-Istanbul  
Tel: (0216) 578 40 00 Faks: (0216) 469 37 96 www.yeditepehastanesi.com.tr

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ BAĞDAT CADDESİ POLİKLİNİĞİ  
Bağdat Cad. No: 238 34728 Göztepe-Istanbul  
Tel: (0216) 467 66 60-65 Faks: (0216) 385 48 96

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ GÖZ HASTALIKLARI ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ  
Şakir Kesenir Cad. Gazı Umur Paşa Sk. No: 28 34349 Bahmuncu Beşiktaş-Istanbul  
Tel: (0212) 211 40 00 Faks: (0212) 211 25 00 www.yeditepegoz.com.tr

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ GENETİK TANI MERKEZİ  
İbrahimpaşa Mah. Köftüncü Sok. İstek Vakfı No:8/3 Acıbadem, Kadıköy-Istanbul  
Tel: (0216) 326 58 19 Faks: (0216) 326 58 39 www.yeditepehastanesi.com.tr



KRG.P.09-F.02 Rev.C



## 5 TEŞEKKÜRLER

*Asistanlığım süresince sadece bilgi ve deneyimlerini aktarmakla kalmayıp cerrahi sanatını sabır ve özveriyle, sevdirek öğreten, yetişmem için elinden gelen tüm gayreti sarfeden, çalışkanlığı ve sağlıklı yaşam tarzı ile hepimize örnek olan, değerli saygıdeğer hocam Prof. Dr. N. Cem FİCİCIOĞLU'na teşekkür ederim.*

*Aramızda kaldığı süre içerisinde eğitimimiz için elinden geleni yapan, disiplinli çalışmayı asla kırıcı olmadan sabırla öğreten, bilimselliğe ve etiğe verdiği önemle kısa sürede bizlere büyük katkı sağlayan değerli saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ateş KARATEKE'ye*

*Dört yıllık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini hiç eksik etmeyen, her ne konu da olursa olsun beni sürekli uyanık tutmaya, sağlam adımlar atmama yardımcı olmaya ve eğitmeye çalışan, akademik düşünebilmeyi öğreten, tezimin bütün aşamalarında yol gösterici katkılarını eksik etmeyen değerli saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. C. Narter YEŞİLDAĞLAR'a*

*Eğitimim sırasında yardım ve ilgisini hiçbir zaman esirgemeyen, her konuda titiz ve detaylı bir şekilde bilgilerini aktaran saygıdeğer hocam sayın Doç. Dr. Aslı SOMUNKIRAN'a*

*Kliniğimize katıldığı andan itibaren nazik ve pozitif yaklaşımı ve bildiklerini aktarmak konusundaki gayreti ile kısa sürede bizlere büyük katkı sağlayan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Oluş API'ye*

*Geldiğim ilk günden itibaren bir arkadaş gibi yaklaşarak kliniğe adaptasyonumu sağlayan ve kliniği bana sevdiren, bütün can sıkıcı dertlerimi sabırla dinleyip çözüm üretmeye çalışan, cerrahi bilgi ve becerilerini azimle öğreten, her durumda ve tez çalışması boyunca desteğini eksik etmeyen ve her işin yıldırım hızıyla nasıl sonuçlandırılacağını gösteren saygıdeğer hocam tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Gazi YILDIRIM'a*

*Bir abla gibi her konuda desteğini hep yanımda hissettiğim, eğitimim süresince her anlamda katkılarını asla eksik etmeyen , tez çalışmasına büyük katkıları olan, her durumda enerjik, güler yüzlü ve pozitif olabilmenin ip uçlarını öğrendiğim sevgili saygıdeğer hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Rukset ATTAR'a*

*Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkı sağlayan, emek veren bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Kemal SARICA'ya, sayın Prof. Dr. Özcan GÖKÇE'ye sayın Doç. Dr. Özge KONER'e ve sayın Doç. Dr. Işın DOĞAN EKİNCİ'ye, sayın Doç. Dr. Ferda ÖZKAN'a teşekkürü bir borç bilirim.*

*Dört yıl boyunca çoğu zaman yorucu ve yıpratıcı zamanların üstesinden gelmemde bana yardımcı olan, birlikte uyum içinde çalıştığımız, dostluklarını her zaman arayacağım çalışma arkadaşlarım sevgili Dr. Nilüfer ÇETİNKAYA'ya, sevgili Dr. Canan YILMAZ TORUN'a, sevgili Dr. Özge KIZILKALE'ye ve sevgili Dr. Mert YEŐİLADALI'ya, tezin istatistiksel analizinde desteğini eksik etmeyen sevgili Hale DEMİR'e, hastanenin birimlerinde çalışan hemşire, laborant, yardımcı sağlık personeli ve bütün hastane personeline teşekkür ederim.*

*Bizlere dünya standartlarında bir üniversite hastanesinde eğitim alma olanağı sağlayan değerli hocalarım Rektörümüz sayın Prof. Dr. Nurcan BAÇ'a, Dekanımız sayın Prof. Dr. Ayça VİTRİNEL'e ve başhekimimiz sayın Prof. Dr. Canan AYKUT BİNGÖL'e ve sayın Burak DALAN'a teşekkür ederim.*

*Son olarak annem, babam, kardeşlerim ve ailem biricik eşim F. Gökçe İNAN ve oğlum Rüzgar Can İNAN'a sonsuz teşekkürler.*

## 6 KISALTMALAR

AACE: Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği

ACOG: Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

ADIPS: Avustralasya Gebelikte Diyabet Derneği

BMİ: Vücut kitle indeksi

BSD: Brezilya Diyabet Birliği

C&C: Carpenter ve Coustan

CDA: Kanada Diyabet Birliği

CREST: Kuzey İrlanda Klinik Kaynak Verimliliği ve Destek Ekibi

DCCT: Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması

DDG: Almanya Diyabet Birliği

DGGG: Almanya Obstetrik ve Jinekeoloji Derneği

DIPSI: Hindistan Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu

DNA: Deoksi Ribo Nükleik Asit

DT: Diyastolik tansiyon

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

EGDM: Erken gestasyonel diyabet

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GGDM: Geç gestasyonel diyabet

GH: Hipofizer growth hormon

GLUT: Glukoz transporter

HAPO: Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)

HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

hHPL: Human plasental laktojen

IADPSG: Uluslar arası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu  
İGF-I: İnsülin benzeri büyüme faktörü bir  
İGF-II: İnsülin benzeri büyüme faktörü iki  
İGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı  
İR : İnsülin reseptör  
İRS: İnsülin reseptör substrat  
JDS: Japon Diyabet Birliği  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
LGA: Gestasyonel yaşa göre iri bebek  
MAPK: Mitogen- activated protein kinaz  
MNT: Medikal beslenme tedavisi (medical nutrition therapy)  
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young  
NDDG: Amerikan Ulusal Diyabet veri Grubu (National Diabetes Data Group)  
NGSP: Amerikan Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı  
NİCE: İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü  
OGL: Oral Glukoz Yükleme testi  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
PCOS: Polikistik overyan sendrom  
PGH: Plasental büyüme hormonu  
PI 3-K: Fosfatidilinositol 3-kinaz  
PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor  
PPAR- $\alpha$ : Peroxisome proliferator-activated receptor alfa  
RIA: Rahim içi araç  
SIGN: İskoçya Uluslararası Kılavuz Ağı  
SOGC: Kanada Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği  
ST: Sistolik tansiyon  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekrosiz faktör alfa  
VKİ (BMİ): Vücut Kitle İndeksi  
VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## 7 GİRİŞ

### 7.1 Tarihçe

Bol su içme ve sık idrara çıkma ile seyreden hastalık 3500 yıldır bilinmektedir. Diyabetes kelimesi ilk kez Anadolu topraklarında, Kapadokya'da M.S. 2. yüzyılda Arateus tarafından kullanılmıştır. Arateus şeker hastalığını idrar miktarında artma, aşırı susama, ve kilo kaybının olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır. Diyabetes kelimesi Yunanca akıp gitmek anlamına gelen dia + betes kelimelerinden türetilmiştir. Diyabetli hastanın idrarının tatlı olduğu ilk bin yıldan beri bilinmekte olmasına rağmen bal gibi tatlı anlamına gelen mellitus kelimesi 18. Yüzyılda Rollo tarafından eklenmiştir (1). Galen beşinci yüzyılda diyabeti böbrek yetmezliği olarak tanımlamış ve idrar ishali (diarrehea urinosa) olarak adlandırmıştır (2). Hindistanlı doktorlar Sushruta and Charaka gözlemlerine dayanarak, diyabeti genç yaşlarda ortaya çıkan ve kilolu kişilerde ortaya çıkan diyabet olarak ikiye ayıran ilk doktorlardır. İbni-Sina (Avicenna), (980–1037) El-Kanun Fi't-Tıbb (Canon Avicennae) adlı kitabında tatlı idrar, iştah artışı, diyabetik ayak ve seksüel disfonksiyon gibi diyabetin klinik özelliklerinden detaylı olarak bahsetmiştir (3). Diyabetin bir çok açıdan anlaşılması ve açıklığa kavuşturulması 16. Yüzyıldan itibaren Avrupa ve Amerika kıtalarındaki çalışmalar ve 19. yüzyıldan itibaren biyokimya ve deneysel fizyoloji gibi modern bilim dallarının gelişmesi sayesinde olmuştur (4).

Diyabet ile ilgili araştırmalarda en önemli ve en iyi adım Frederick Banting ve Charles Best tarafından insülinin keşfi olmuştur. Pankreas ekstrelerini hastaların tedavisinde kullanmışlar ve bu yeni antidiyabetik sustant Banting tarafından isletin olarak adlandırılmıştır. Daha sonra MacLeod tarafından insulin olarak değiştirilmiştir (5).

Portekizli doktor Ernesto Roma hastalarının tedavisinde insülini ilk kullanan doktordur. Diyabetli hastalar için ilk kurulan örgüt olan Portekiz Fakir Diyabetlileri Koruma Cemiyetini (Portuguese Association for Protection of Poor Diabetics) kurmuştur. Bu örgüt hastalara insülini bedavaya veya çok az bir maliyete temin etmiştir. Daha sonra 1934 de, Robin Lawrence tarafından İngiliz Diyabet Birliği (British Diabetic Association) kurulmuştur.

1937 yılında Amerikan Doktorlar Derneği (American College of Physicians) diyabetin tartışılması ve deneyimlerin paylaşılması için düzenli aralıklarla toplantılara ihtiyaç olduğu görüşünü belirtmiş ve iki yıl sonra da Amerika Birleşik Devletlerinde 2 Nisan 1940'da Ulusal Diyabet Birliği (National Diabetes Association) kurulmuştur. Daha sonra Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association) olarak yeniden adlandırılmıştır (6). Günümüzde diyabetes mellitus tarama, tanı ve tedavisinde önerileri ile etkili kuruluşlardan biri halindedir.

1960 yılında Mestmanen diyabetli gebelerin terme ulaşabilmesi ve sağlıklı bebek doğurabilmesinin insülinin tedavi seçeneği olmasıyla meydana geldiğine vurgu yapmış ve maternal mortalitede dramatik düşüş perinatal mortalite ve morbiditede ise hafif bir düşüş rapor etmiştir (7). Gebelik sonuçlarında iyileşme obstetrisyen, endokrinolog ve peditristten oluşan ekiplerce takip yapılmaya başlanan kadar sağlanamamıştır (8). Plasental fonksiyonu, fetal iyilik halini ve fetal akciğer matürasyonunu değerlendirmemize olanak sağlayan testler kullanıma girdikçe, ani intrauterin ölüm, neonatal ölüm ve makrozomi nedeniyle doğum travması gibi bebek kaybının üç ana nedeninde azalma sağlanmıştır (9, 10). Hayvan ve insan çalışmaları konsepsiyon anında ve sonrasındaki hipergliseminin hem major konjenital anomolinin hem de spontan abortusun ana nedenlerinden biri olduğunu göstermiştir (11). Konjenital fetal anomaliler günümüzde hala büyük problemlerden biridir.

## 8 EPİDEMİYOLOJİ

Yakın zamanda yapılan çalışmalar GDM prevalansının özellikle belirli etnik kökene sahip gruplarda olmak üzere son 20 yıl içinde %10-100 arasında artış olduğunu göstermektedir (12). Hem anne hem de intrauterin maternal hiperglisemiye maruz kalan fetus etkilendiği için insidanstaki bu artış GDM' yi önemli bir sağlık problemi haline getirmektedir. GDM gelişen kadınlar hem sonraki gebeliklerinde GDM gelişmesi açısından hem de doğum sonrası tip 2 diyabet gelişmesi açısından risk altındadırlar ayrıca intrauterin hiperglisemiye maruz kalan infantlarda obezite ve tip 2 diyabet riski de artmaktadır (13, 14). GDM' ye yönelik epidemiyolojik çalışma yapmak özellikle GDM tanımının nasıl yapılacağı, tanı için hangi eşik değerlerin kullanılacağı, tarama için seçilen gebe popülasyonu gibi nedenlerden

dolayı sıkıntılıdır. GDM gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (15). Bu tanımlamada gebelik sırasında herhangi bir tedavi uygulanıp uygulanmadığına ve patalojinin gebelik sonrası akibetinin ne olduğuna bakılmaz ve bu tanımlamaya göre hem tanı konmamış gebelik öncesi diyabeti olanlar hem de gebeliğin indüklediği hiperglisemisi olanlar GDM tanısı almaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlara gebelik öncesinde rutin diyabet taraması yapılmamaktadır ve büyük çaplı popülasyonlara gebelik öncesi diyabet taraması çalışmaları uygulanabilir değildir. Bu kadınlardan bazılarının pregestasyonel diyabet olma ihtimali çok yüksektir. Yakın zamanda yapılan 13 çalışmayı içeren bir gözden geçirmede GDM ile komplike gebeliklerden sonra tip 2 diyabet prevalansı 4 haftadan bir yıla kadar olan olan dönemlerde %2,5 ile %16,7 oranları arasında rapor edilmiştir (16).

## **9 RİSK FAKTÖRLERİ**

Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarı diyabet ile komplike olduğundan dolayı GDM giderek önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlamaktadır. Daha da önemlisi doğurganlık çağındaki kadınlarda obezite prevalansı arttıkça GDM sayısı da giderek artacaktır (17). GDM'nin hem anne hem de fetus üzerine kısa ve uzun dönemlerde olumsuz etkileri olduğu aşikardır. Özellikle yüksek riskli popülasyonun belirlenmesi ve önleyici stratejilerin geliştirilebilmesi için risk faktörlerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Tanı kriterleri ve tarama stratejilerinin farklılığı ve seçilen popülasyonlar arasındaki heterojenite nedeniyle çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zor olmaktadır. Bu metodolojik sıkıntılara rağmen GDM için net olarak tanımlanmış bazı risk faktörleri vardır. Aşırı adipoz doku, ileri anne yaşı, tip 2 diyabet aile öyküsü olması ve GDM öyküsü olması iyi bilinen risk faktörleridir. Kısa maternal boy, polikistik over sendromu, ölü doğum öyküsü, gebelik sırasında yüksek tansiyon ve çoğul gebelik de GDM için risk faktörü olarak sayılabilir (18).

## 9.1 Kilo özellikleri

Risk faktörleri arasında en önemli modifiye edilebilir risk faktörü aşırı adipoz dokudur. 20 çalışmanın incelendiği bir meta analizde normal kiloya sahip kadınlarla kıyaslandığında aşırı kilolu, obez ve ciddi obez kadınlarda risk artışı sırasıyla 2, 3 ve 6 kat bulunmuştur. Daha da önemlisi bu bulgunun çalışmaların dizaynı, çalışmaların lokalizasyonu, doğum sayısı, grupların heterojenitesi gibi parametrelerden etkilendiğine dair delil bulunamamış olmasıdır (19). Gebelik öncesi herhangi bir zamanda aşırı kilo almış olmak GDM riskini arttırmaktadır. Gebelik öncesi dönemde kısa süre içinde 10 kg veya daha fazla kilo alınmış ise risk artışı yaklaşık 2 kat olmaktadır (20). Bütün bu bulgular genç yaş grubundaki kadınlar arasında obezite oranlarını düşürmenin gestasyonel diyabet riskini azaltmaya yardımcı olacağını göstermektedir.

## 9.2 Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivitenin insülin duyarlılığı ve salınımına direk veya indirek etki ile glukoz dengesini etkileyip etkilemediği epidemiyolojik ve klinik çalışmalar ile incelenmiştir. İnsülin direnci üzerine fiziksel aktivitenin olumlu etkileri olduğu, insülin duyarlılığında artış ve glukoz toleransında iyileşme sağladığı gösterilmiştir (21). Benzer şekilde gebelik öncesi veya gebelik sırasında yapılan fiziksel aktivitenin GDM riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Günlük yapılacak 30 dakikalık tempolu yürüyüş egzersizi ile GDM gelişme riskinde yaklaşık %20 azalma sağlanmaktadır (22). Bununla beraber bazı çalışmalarda fiziksel aktivitenin azalmış GDM riskiyle ilişkili olsada bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmektedir (23). Gebelik sırasında fiziksel aktivite yeterince kanıt olmasa dahi önerilebilir.

## 9.3 Diyet

Erişkin erkekler ve gebe olmayan kadın popülasyonu için diyet ve glukoz intoleransı arasında ilişki olduğuna dair yeterince delil vardır (24, 25). Diyetisyen konsültasyonu ve diyet



tedavisi uzun zamandır GDM'li kadınlara öneriliyor olmasına rağmen diyet ve GDM riski arasındaki ilişki yakın zamana kadar araştırılmamıştır. Yağdan zengin karbonhidrattan fakir beslenmenin GDM ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olabileceği rapor edilmektedir (26). Ölçülü beslenme (meyve, yeşil yapraklı sebze, tavuk ve balık), batı tip beslenme (kırmızı et, işlenmiş et, işlenmiş tahıl ürünleri, şekerleme, patates kızartması, pizza) ve GDM riski arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada gebelik öncesi batı tipi beslenmenin GDM riski ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (27). Ayrıca gebelik öncesinde özellikle liften zengin tahıl ve meyve tüketmek GDM riski ile ters orantılıdır (28).

#### **9.4 Sigara**

Erişkin erkekler ve gebe olmayan kadın popülasyonunda sigaranın insülin direncini arttırdığı ve tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmektedir (29). Sigara içmek ve GDM riski arasındaki ilişki bütün yayınlarda net olarak gösterilememiştir. Bununla birlikte gebelik öncesi sigarayı bırakan veya sayısını azaltan kadınların gebeliklerinde GDM riskinin 1.4 kat azaldığı gösterilmiştir (30).

#### **9.5 Modifiye edilemeyen genetik risk faktörleri**

GDM ailesel yatkınlık gösterme eğilimindedir. Mevcut veriler GDM etyolojisinde genetik faktörlerin rolü olduğuna işaret etmektedir (31). GDM öyküsü olanlarda %30'a varan oranlarda tekrarlıyor olması bu kadınların genetik olarak yatkınlığı olduğuna işaret etmektedir (32). GDM patogeneğinde insülin sekresyonu ve aktivitesi önemli rol oynamaktadır. İnsülin sekresyonunun %75 ten fazla oranda, periferik insülin duyarlılığının ise en az %53 oranında genetik bileşenleri olduğu rapor edilmektedir (33, 34).

## **10 GEBELİKTE ve GESTASYONEL DİYABETTE GLUKOZ METABOLİZMASI**

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1999, (35) Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2009 (36) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2011 (37) raporlarında gestasyonel diyabet tanımları benzerdir ve gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmıştır. Gebelik öncesinde var olan fakat tanısı konulmamış karbonhidrat intoleransı bu tanım içine girmektedir. Ayrıca tedavide insülin gerekip gerekmediği ya da gebelik sonrası sebat edip etmediğinin önemi yoktur.

Bu tanım heterojen bir grup karbonhidrat metabolizması bozukluğunu ihtiva eder. GDM'li bir kadın tanısı konmamış bir tip 2 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte erken dönem bir tip 1 diyabet veya gebeliğin indüklediği glukoz intoleransına sahip olabilir (38). Diğer hiperglisemi formlarına benzer şekilde GDM vücut insülin ihtiyacının karşılanmasında yetersizlik ile karakterizedir.

### **10.1 Normal glukoz dengesi**

Arteriyel plazma glukoz değerleri 24 saat boyunca ortalama 90mg/dL civarında sabit tutulur. Maksimum konsantrasyona yemek sonrası ulaşılır ve bu durumda da genellikle 165 mg/dL'yi geçmez. Bir saatlik açlık sonrasında ya da egzersiz sonrasında da 55mg/dL üzerinde kalır (39). Plazma glukozunun bu dar aralıklarda tutulması regülatör ve kontur - regülatör karmaşık bir nörohormonal sistem tarafından sağlanır. Plazma glukoz düzeyindeki 20mg/dL civarında küçük bir düşüş insülin salınımını süprese eder. Beyine ulaşan glukoz düzeylerinde azalma hipotalamus tarafından algılanır ve sempatik sinir sistemi aktive edilerek glukagon, kortizol, katekolaminler ve büyüme hormonu gibi kontur - regülatör hormonların salınmasıyla plazma glukoz düzeyinin artması sağlanır. Plazma glukozunda 10 mg/dL civarında bir artış

olduğunda ise insülin salınımı uyarılırken glukagon salınımı süprese edilir ve plazma glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulur (40).

## **10.2 Gebelikte ve GDM’de glukoz regülasyonu, metabolik değişiklikler**

Gebelikteki metabolik değişiklikler gebeliğin ikinci yarısındaki fetal büyümeyi sürdürmek için gebeliğin ilk yarısında yağ depolarında artış sağlamaya yöneliktir (41). Gebeliğin ilk üç ayında estradiol düzeylerindeki artışla beraber insülin duyarlılığı artmaya başlar (42). Gebeliğin 8. haftasından itibaren açlık plazma glukoz düzeyi düşmeye başlar ve 12. gebelik haftasında en düşük seviyelere ulaşır tam tersine tokluk glukoz düzeyleri ise artış gösterir (43). Yine de normal gebelik sırasında açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri gebelik öncesi düzeylerinin altındadır ve HbA<sub>1c</sub> %20 oranında düşüş gösterir. Bunun nedenlerinden biri de glukozun trofoblastlarda bulunan glukoz transporter (GLUT)-1 aracılığıyla fetus tarafından kullanılmaya başlamasıdır (44). Gebelik boyunca açlık ve glukozla stimüle edilen insülin konsantrasyonu artış gösterir. Maternal insülin duyarlılığı gebeliğin geç dönemlerinde %50 azalır ve tip 2 diyabette görülen seviyelerle kıyaslanabilecek düzeylere ulaşır (45). Glukoz toleransının devam ettirilebilmesi için maternal  $\beta$  hücreleri insülin duyarlılığındaki bu azalmaya birincil ve ikincil insülin cevabını son üç ayda üç katına çıkan oranlarda olmak üzere artırır (38). Gebelik progresif insülin direncinin olduğu bir dönemdir çünkü maternal insülin direnci fetusun yararınadır. Bu sayede maternal tokluk glukoz konsantrasyonlarında artış sağlanır ve bu glukozun fetusa transferini kolaylaştırır (46). Maternal insülin direnci hem artan maternal adipoz dokusunun hem de plasentadan üretilen human plasental laktojen (HPL), plasental büyüme hormonu (PGH) ve tümör nekrosiz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi insülin desensitize edici ajanların etkilerinin kombinasyonu ile meydana gelir (47). Gebelikte ortaya çıkan insülin direncine hücresel düzeyde insülin resptörlerinin insülin tarafından aktivasyon yollarında meydana gelen çok sayıda değişikliğin neden olduğu gösterilmiştir (48) ve gebelikte insülin duyarlılığındaki azalma %80’e kadar ulaşabilir (49).

Pankreatik  $\beta$  hücreleri gebelikte ortaya çıkan insülin direncini kompanse etmek için insülin salgılarını arttırırlar ve gebelik boyunca dolaşımdaki glukoz düzeylerinin normal

sınırlarda kalmasını sağlarlar. Pankreas  $\beta$  hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir.  $\beta$  hücrelerinin bu plastisitesi gebelikte kan şekeri regülasyonu için esastır (48).

Gebelikte oluşan bu fizyolojik insülin direnci karşısında GDM'si olan gebelerde normal gebelerle kıyaslandığında  $\beta$  hücre kompensasyonu %67 daha azdır (50). İnsanlardaki  $\beta$  hücre disfonksiyonu nedenleri gebelik dışında üç ana kategoride incelenmektedir;

- 1- Otoimmün
- 2- Monogenik
- 3- İnsülin direnci

GDM'de görülen  $\beta$  hücre disfonksiyonuna bu üç durumda katkısı vardır.

### **10.3 GDM ve otoimmünite**

GDM'li hastaların %10'undan daha azında pankreas adacık hücrelerine veya  $\beta$  hücrelerine karşı antikor saptanmaktadır (51). Gebeliğin adacık hücrelerine karşı otoimmün yanıtı tetikleyip tetiklemediği ya da arttırıp arttırmadığı bilinmemektedir. GDM'li hastalarda adacık hücrelerine karşı antikor saptanma sıklığı gebelik dışında tip 1 diyabet sıklığıyla paralellik göstermektedir. Bu hastalar gelişmekte olan tip 1 diyabeti olan hastalar olabilirler ve gebelik sonrasında hızlı bir şekilde aşikar diyabet geliştirebilirler (52).

### **10.4 GDM ve Monogenik Diyabet**

Monogenetik diyabet otozomal dominant (Maturity Onset Diabetes of the Young; MODY<sub>1</sub> ve MODY<sub>2</sub>) ve maternal (Mitokondriyal DNA hasarına bağlı maternal kalıtım gösteren diyabet) olarak iki kalıtım şekli gösterir (53). Her iki durumda da  $\beta$  hücre kitlesi ya da fonksiyonu diyabetik sınırlarda hiperglisemi oluşturacak düzeyde etkilenmektedir. GDM'li kadınlarda saptanan mutasyonlar; glukokinaz (MODY<sub>2</sub>), (54) hepatosit nükleer faktör 1  $\alpha$  (MODY<sub>3</sub>) (53) ve insülin promoter faktör 1 (MODY<sub>4</sub>) gen mutasyonlarıdır (54). GDM'li

hastalarda mitokondriyal gen mutasyonlarında saptanmaktadır ancak bu monogenik diyabet formları küçük bir kısım teşkil etmektedir (55).

## **10.5 GDM ve Kronik İnsülin Direnci**

Gebelik insülin direnciyle karakterizedir, normal gebe kadınlarla kıyaslandığında GDM'li kadınlarda insülin direnci biraz daha belirgindir (50). GDM'li kadınlarda özellikle iskelet kası glukoz alınımında olmak üzere, karaciğerde ve yağ dokusunda insülin direnci vardır (38). Gebelik sonrasında gözlenen insülin duyarlılığındaki artış GDM'li kadınlarda normal gebelerden daha fazladır. Seri insülin direnci ölçümleri ile GDM'li hastalarda prekonsepsiyonel dönemde de insülin direnci olduğu saptanmıştır. Bu yüzden normal kadınlarla karşılaştırıldığında GDM'li kadınların çoğu kronik insülin direncine sahip kadınlar olarak ayrı tutulmalıdır(56).

GDM'li ve GDM öyküsü olan kadınlardan alınmış yağ ve kas dokularında yapılan invitro çalışmalarda insülin sinyal yollarında GLUT 4'ün anormal subsellüler yerleşimi, Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- $\gamma$ ) gama ekspresyonunda azalma, membran glikoprotein 1'in aşırı ekspresyonu gibi anormallikler ve bütün bunların insülin aracılı glukoz transportunu azalttığı gösterilmiştir (57). GDM geliştiren kadınlarda sık görülen özelliklerinden biri olan insülin sinyal yollarındaki bu anormallikler obeziteyle ilişkili anormalliklerle benzerdir (58).

### **10.5.1 Gebelikte ve GDM'de insülin direnci mekanizmaları**

Gebelik sırasında kadınların %90-95'inde glukoz toleransı normal kalırken %5-10'unda GDM gelişmektedir (59). İnsülin direnci ve pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyon kaybı kombinasyonu glukoz intoleransını tetiklemektedir (60). Obez kadınlarda gebeliğin sonlarına doğru insülin duyarlılığında %47 azalma olduğu gösterilmiştir (38).

Gebelik ilerledikçe insülin duyarlılığında %40 ila 80 arasında azalma meydana gelmektedir (61). İskelet kası glukozun kullanıldığı ana yerlerden biridir ve gebelik ilerledikçe yağ dokusu ve iskelet kasında çeşitli derecelerde insülin direnci meydana gelir. Elektif sezaryen sırasında rektus kasından elde edilen kas lifleriyle yapılan çalışmalarda insülinle stimüle edilen glukoz transportunun gebelerde obez gebe olmayan kadınlara oranla %40 az olduğu gösterilmiştir. Bu oran GDM'li kadınlarda gebe olmayan kadınlara oranla %65 daha düşüktür (62, 63). Bütün bu bulgular insülin için üç hedef doku olan kas, yağ ve karaciğerde normal gebelik sırasında belirgin insülin direnci geliştiğine ve bu direncin GDM'li kadınlarda daha belirgin olduğuna işaret etmektedir.

Gebeliğin ortalarına doğru plasenta kaynaklı hormonların etkisiyle insülin direnci gelişmeye başlar. Bu hormonların  $\beta$  hücre fonksiyonlarında meydana gelen değişikliklere de katkısı olmaktadır. Human plasental laktojen (HPL) 30 kat kadar artış gösterir ve pankreastan insülin salgısını artırır. HPL'nin aynı zamanda periferik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (64). İnsülin direncine katkısı olan bir diğer plasental hormon human plasental growth hormondur (hPGH). Gebelikte 6-8 kat artış gösterir ve gebeliğin 20. haftasında maternal dolaşımında hipofizer growth hormonun (GH) yerini alır (47). Diğer önemli hormon ise gebelikte 2 kat kadar artış gösteren maternal kortisoldür. Glukokortikoidlerin postreseptör mekanizmalarla iskelet kasında insülin yolaklarını etkilediği bilinmektedir (65).

TNF -  $\alpha$  monosit ve makrofajların yanı sıra gebelikte plasental nötrofil ve fibroblastlardan da üretilir. TNF -  $\alpha$  ve vücut kitle indeksi (BMI) ile hiperinsülinemi arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (66). Erken gebelik haftaları ile 34-36. gebelik haftaları arasındaki insülin duyarlılığındaki değişiklikler ile TNF -  $\alpha$  düzeyleri birbiriyle korelasyon göstermektedir (67).

Adiponektin başlıca yağ dokusunda üretilir ve karaciğer ve kasta insülin duyarlılığı ile yakından ilişkilidir. İskelet kasına glukoz uptakeini artırırken karaciğer tarafından glukoz üretimini de süprese eder. Ayrıca karaciğer ve iskelet kasında peroksisome proliferator-activated receptor (PPAR -  $\alpha$ ) alfa aracılığıyla yağ asiti oksidasyonunu stimüle eder (68).

GDM'li hastalarda adiponektin düzeyleri azalmıştır ve GDM'li hastalardaki azalmış insülin duyarlılığına katkıda bulunur (69).

Gebe olmayan hastalarla kıyaslandığında gebelikte plazma leptin düzeylerinde de artış olmaktadır. Artış ikinci üç aydan itibaren belirginleşerek son üç ay boyunca yüksek kalmakta ve plasentanın doğumunu takiben 24 saat içinde birinci üç aydaki düzeylerine gerilemektedir (70). Leptin seviyelerinin umbilikal venede umbilikal arterdekenden daha yüksek olması ve neonatal dönemde belirgin azalma göstermesi gebelik sırasında ana kaynağın plasenta olduğunu düşündürmektedir (71). Kord leptin düzeyleri doğum kilosu, boy ve baş çevresiyle doğru orantılıdır. Leptin fetal büyüme ve maternal glukoz metabolizması üzerinde etkileri olan bir hormondur.

İnsülinin etkileri hücrese düzeyde iki ana yol ile olmaktadır. Birincisi mitogen-activated protein kinase (MAPK) yolu ikincisi ise fosfatidilinositol 3-kinaz (PI 3-kinaz) yoludur. MAPK yolu insülinin büyüme üzerine olan etkilerinden sorumlu iken glukoz alınımı, glikojen sentezi gibi metabolik etkileri ise PI 3-kinaz yolu ile olmaktadır (72). İnsülin direnci söz konusu olduğunda MAPK yoluyla gerçekleşen mitojenik etki bozulmazken PI 3-kinaz yolu ile gerçekleşen metabolik etkilerde ciddi bozulma olmaktadır (73). İnsülin reseptör (İR) / insülin reseptör substrat (İRS) insülin signal kaskadında ilk kritik noktadır. İnsülinin bağlanması ile reseptörün üç boyutlu yapısında değişiklik olur ve bu da tirozin üzerinden reseptörde otofosforilasyona neden olur. Gebelik ve ya GDM durumunda hem İR sayısında azalma hem de insülinin reseptöre bağlanma yeteneğinde azalma meydana geldiği gösterilmiştir (74). GDM'li hastalarda normal gebelerden farklı olarak İR ve İRS'nin tirozin fosforilasyonunda da azalma söz konusudur (75). İR sayısı ve aktivitesindeki azalma postpartum normale dönerken GDM'li ve obez hastalarda postpartum dönemde de devam etmektedir (76). Fosforilasyonun tirozin değil de serin üzerinden olması durumunda insülinin reseptör düzeyindeki etkisi azalmaktadır. Gebelik sırasında İR aktivitesindeki azalmanın altında serin fosforilasyonu yatmaktadır ve serin fosforilasyonu GDM'li kadınlarda daha belirgindir (77).

## 10.6 $\beta$ hücre kompensasyonu

GDM'li kadınlarda insülin direncine sekonder gelişen  $\beta$  hücre kompensasyonunu iki zaman zarfında incelemek gerekir. Aylarla ifade edilen süreler içinde insülin duyarlılığındaki değişikliklere karşılık olarak insülin sekresyonunda artış sağlanabilmektedir ancak bu artış normal gebelerle kıyaslandığında %40 ile 70 arasında değişen oranlarda daha zayıf olmaktadır (78). Yıllarla ifade edilen süreler içinde GDM'li kadınların büyük çoğunluğunda  $\beta$  hücre fonksiyon kaybına sekonder gelişen hiperglisemi diyabete kadar ilerleyen progresyon gösterir (79).

GDM'li kadınlarda insülin direncinin  $\beta$  hücre fonksiyon kaybıyla yakından ilişkili olduğu görülmüştür. Gebeliğin kilo üzerine olan etkisi ayarlanmış olsa dahi her gebelik insülin direnciyle geçirilen periyodun artmasına ve GDM sonrasında diyabet gelişme riskinde üç kat artışa neden olmaktadır (80). Ayrıca insülin duyarlılaştırıcı thiazolidine türevi ilaçlarla tedavinin  $\beta$  hücre fonksiyon kaybını önleyerek diyabet gelişimini geciktirdiği bilinmektedir (81).  $\beta$  hücre fonksiyonlarının korunması ve diyabetin önlenmesi insülin direncinin hafifletilmesi ve insülin ihtiyacının azaltılmasıyla sıkı bağlantılıdır. Bu bulgular GDM geliştiren kadınların uzun süre boyunca yüksek oranda insülin salgılamayı tolere edemediklerini göstermektedir. Endoplasmik retikulumda oksidatif stres ve anormal protein (insülinle birlikte sekrete edilen adacık ilişkili amiloid polipeptid) katlantıları nedeniyle  $\beta$  hücreleri apoptosise uğramaktadır. Ayrıca  $\beta$  hücre fonksiyon kaybı obezite ve obezitede ortaya çıkan hafif derecede inflamasyonla ve yağ dokusundan salınan adiponektinin azalmasıyla ilişkilidir (82). Bu etkenlerin bireysel duyarlılıkla bir araya gelmesiyle tip 2 diyabet gelişmesine neden olacak  $\beta$  hücre kitle ve fonksiyon kaybının tetiklenmesi söz konusudur.



## 10.7 Gebelikte ve GDM'de lipid metabolizması

Gebelikte gelişen hiperlipidemi değişen hormonal çevreye normal fizyolojik bir adaptasyondur. Plasental büyümeyle orantılı olarak özellikle östrojenin regülasyonu ile gebelik sırasında çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserid düzeyleri yükselmektedir. VLDL düzeyleri terme yakın bazal düzeylerinden %25-50 oranında artarken trigliserid düzeyleri 2-4 kat artış gösterir (83, 84, 85). Maternal dokulardan trigliserid atılımını sağlayan lipoprotein lipaz aktivitesi azalırken plasental lipoprotein lipaz aktivitesi artar ve özellikle şilomikron, trigliserid ve yağ asidi olmak üzere plasentaya ulaşan lipid miktarında artış desteklenir (86). Özellikle fetal santral sinir sistemi ve görme fonksiyonları gelişimi için esansiyel olan yağ asitlerinin fetusa transferi sağlanmış olur (87). Plasental lipoprotein lipaz aktivitesi fetal büyümeyle paralel olarak terme yakın üç kat artış göstermektedir (86).

Gebelikte eşik trigliserid düzeyi 400mg/dL civarındadır. Gebe olmayan populasyonda trigliserid düzeylerini 1000mg/dL altında tutmak pankreatiti önlemek açısından önemlidir. Ancak bu komplikasyon GDM'den daha çok lipoprotein lipaz yetersizliği olan kişilerde görülür (88). GDM'nin postpartum dönemde gelişecek aşikar diyabeti predikte etmesine benzer şekilde gebelik sırasındaki lipid profili postpartum lipid metabolizması bozukluklarına dair ipucu sağlayabilir (89).

GDM'de anti - aterojenik, anti - oksidan ve anti - inflamatuvar etkileri olan HDL düzeylerinde düşüş ile birlikte VLDL ve LDL metabolizmalarındaki değişikliklerle aterojenitede artış meydana gelmektedir (90).

## 10.8 Gebelik ve GDM'de Kan basıncı

İnsülin direnci ve hipertansif hastalıklar arasındaki ilişki güçlüdür ve her iki durumda da ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış söz konusudur (91). İleri yaşlarda gebe kalan kadın sayısının ve obezitenin yaygınlaşması GDM de olduğu gibi hipertansiyon insidansında da artış yapmaktadır (92). Plasental yatak bozuklukları, immünolojik mekanizmalar, anormal angiogenesis ve endotelial hücrelerde hasar, nitrik oksit düzeylerinde değişiklikler ve oksidatif stres, anormal sitotroblastik invazyon ve genetik yatkınlık gibi çeşitli teoriler olmasına karşın preeklampsi etiyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir (93). Preeklampsi gebelerde görülen düşük seks hormon bağlayıcı globülin ve adiponektin düzeyleri aynı zamanda GDM için de risk faktörüdür ve gebeliği komplike eden bu iki durumun patofizyolojik temelleride çakışmaktadır (94).

## 11 MATERNAL DİABETİN ETKİLERİ

Maternal diyabet fertilizasyondan doğuma kadar bütün yönleriyle gebeliği etkilemektedir. En aşikar metabolik bozukluk olan hiperglisemi ile birlikte diyabetin mikroalbuminüri ve vaskülopati gibi diğer metabolik bozuklukları gebelik ve sonuçlarına olumsuz etki etmektedir (46).

### 11.1 Plasenta

Sağlıklı bir gebelik için sağlıklı bir plasenta şarttır. Diyabet plasentada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur (95). Maternal ve fetal insülin trofoblastlarda ve plasental endotelial hücrelerde bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla maternal ve fetal sirkülasyon arasında besin alışverişini regüle eder (96). Nondiyabetik gebe plasentasıyla kıyaslandığında diyabetik gebe plasentasının insülin bağlama kapasitesi artmıştır (97).

### 11.2 Düşük

Diyabetik kadınlardaki spontan düşük oranı kötü glisemik kontrol durumunda artıyor olsa da kabaca nondiyabetik popülasyonda olduğu gibi %12-15 arasındadır (98). Nondiyabetik gebelerde spontan abortusların çoğu yaşama bağdaşmayan kromozomal anomalilere bağlanmaktadır. Gebeliğin 8. haftasında canlı fetus ultrason ile konfirme edildiğinde düşük ihtimali azalmaya başlar ve gestasyonel yaş ilerledikçe azalmaya devam eder (99). Kötü glisemik kontrolü olan gebelerde diyabet yaşama bağdaşmayan konjenital malformasyon riskinde artışa neden olarak erken düşüklere neden olmaktadır. Glikolize hemoglobin (HbA1c) %7.5'in üstünde olan tip 1 diyabet'li gebelerde spontan abortus oranı altında olanlardan dört kat fazla bulunmuştur (100).

İlk üç ay kayıplarında ileri anne yaşı ve obezite risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi  $30\text{kg/m}^2$  üzerinde olan gebelerde normal kilolu gebelere oranla 12. gebelik haftasında önce düşük oranı üç kat fazladır (101). İleri yaşta ve obez gebe sayısının giderek artmasıyla düşük oranlarında da muhtemel artış olacaktır.

### **11.3 Embriyogenez ve Malformasyonlar**

Fetal malformasyonların majör sebebi maternal hiperglisemidir. Diyabetle ilişkili malformasyonlarda hem maternal hem de fetal metabolik anormalliklerin katkısı vardır (11). Obstetrik ve neonatal bakımın iyileşmesiyle diyabetle ilişkili perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni konjenital malformasyonlar olmuştur. Ne yazık ki kırk yıldan bu yana diyabetle ilişkili konjenital malformasyon oranı %4-10 arasında kalmıştır. Organogenez sırasında iyi metabolik kontrol sağlamak bu oranı düşürebilir (102).

Multiple anomaliler nondiyabetik gebelere göre diyabetik gebelerde daha sıktır. Teratojenik etkiler erken embriyolojik gelişim esnasında ortaya çıkmaktadır (103). Kalp ve santral sinir sistemine ait konjenital anomaliler diyabetle ilişkili en sık anomaliler iken diyabetik gebelerde 200 kez daha sık görülen kaudal regresyon sendromu (sakral agenezi) diyabet için patognomoniktir (104). Büyük arterlerin transpozisyonu, trunkus arteriosus ve triküspit atrezisi diyabetik gebelerde üç katdan daha fazla oranda artış gösteren kardiyak anomalilerdir (105).

Konjenital malformasyonlar ve HbA1c düzeyleri ile ölçülen erken gebelikteki kan şekeri regülasyonu arasındaki ilişki son derece açıktır (106). Prekonsepsiyonel HbA1c konsantrasyonu orta değerlerde ise konjenital anomali riski %2 civarında iken normal sınırların 2 standard sapma üzerinde ise risk %3, 8 standard sapma üzerinde ise risk %10 olmaktadır (107).

Konsepsiyon zamanında sıkı kan şekeri kontrolü malformasyon oranlarında iyileşme sağlayabilir (108).

## 11.4 Fetal pankreas

Fetal pankreasta konsepsiyonun 7. haftasında immünreaktif insülin, 12-13. haftalarda ise adacık hücreleri ve birinci üç ayın sonunda da fonksiyonel  $\beta$  hücreleri tespit edilmiştir (109). Maternal hiperglisemiye cevap  $\beta$  hücre stimülasyonu ve hiperinsülinemi erken gebelikte oluşup tüm gebelik boyunca devam ediyor olabilir. Geç gebelikte yapılan sıkı kan şekeri regülasyonuna rağmen fetal büyümenin devam etmesi bunu desteklemektedir (110, 111). Çocukluk çağındaki  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığı intrauterin büyüme gelişme geriliğinden etkilenmektedir (112). Bu durum pankreatik genlerin embriyonik ve fetal dönem sırasında maternal hiperglisemi veya plasental fonksiyon bozukluğundan etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir (113).

## 11.5 Fetal büyüme

Fetal büyüme; maternal kilo ve beslenme dengesinden, plasenta boyut ve fonksiyonundan, fetal ve paternal genlerden, uterus kan akımından ve maternal fetal besin transferinden etkilenmektedir (114). Sağlıklı nondiyabetik bir gebede doğum kilosuna en büyük katkı fetal ve paternal genlerden olmaktadır (115). Diyabetik gebe kadının bebeği ise büyümeye ayarlanmıştır. Tip 1 diyabetli 643 kadının 28. gebelik haftasından sonra doğan bebekleri normal populasyon doğum kilosu ölçülerinden 1.41 standart sapma daha fazla kiloyla doğmuştur (116). Acil sezaryen ile doğum oranlarında artış, doğum travması, doğum asfiksisi ve çocukluk ve genç erişkinlik çağında obezite intrauterin hızlı büyümenin potansiyel risklerindedir (117).

Fetal insülin ve İGF-I fetal anabolik hormonlar, İGF-II ise plasental büyüme faktörüdür. Glukoz ise fetal ve plasental temel besindir (118). 13. gestasyonel haftadan itibaren glukoz ve arginin, lösin amino asitlerine cevap olarak fetal pankreas insülin sekresyonu yapabilir (109). Diyabetik gebede maternal hiperglisemi fetoplasental yol ile

fetusa yansımakta ayrıca fetusun ulaşabileceği amino asit ve laktat miktarlarında da artış olmaktadır (119). Diyabetik intrauterin metabolik çevre fetusta abdominal yağ birikimine ve özellikle karaciğer, dalak ve kalp te büyümeye neden olmaktadır. Bu büyüme paterni 28. gebelik haftasından itibaren rutin ultrasonografik inceleme ile karın çevresi ölçülerek görüntülenebilir (120). Ancak bu büyüme paterni hipertansif diyabetik gebelerde ve plasental kan akımında bozulmaya yol açacak vaskülopati gelişen gebelerde izlenemeyebilir (121).

İlk üç ay HbA1c düzeyleri ile fetal makrozomi arasındaki güçlü bağlantı 120 diyabetik gebeyi içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Maternal glisemik kontrolün fetal büyümeye etkisinin ilk üç aydan itibaren başladığı anlamına gelmektedir (122). Doğum kilosu ile amniyotik sıvı, umbilikal kord insülin, proinsülin ve C-peptid düzeyleri arasında da güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir (123).

İGF-I fetus için önemli bir büyüme faktörüdür. Homozigot İGF-I gen delesyonu ciddi prenatal ve postnatal büyüme gelişme geriliği ile mental retardasyona neden olmaktadır (124). İGF-II paternal olarak kodlanmıştır, etkisi geç gebelik haftalarında maternal fetal besin alışverişini hızlandırmaktır ve fetal insüline bağımlı etki ediyor olabilir (125). Sağlıklı nondiyabetik gebelerde kord İGF-I ve İGF-II düzeyleriyle doğum kilosu koreledir. İGF'lerin regülasyonu İGF bağlayıcı proteinler sayesinde olmaktadır ve bu bağlantıyı yönelik proteazlar gebelikte artmaktadır (126). Diyabetik gebelerin kord kanında ölçülen İGF bağlayıcı protein seviyeleri diyabetik olmayan gebelerin kord kanından ölçülen İGF bağlayıcı protein seviyelerinden daha düşük bulunmuştur (127, 128).

## **11.6 Ölü doğum**

Diyabetik gebelerde ölü doğum riski non diyabetik gebelerden beş kat daha fazladır (129). Diyabetik gebelerde artmış ölü doğum oranlarının konjenital malformasyon katkısı net olmamakla birlikte en büyük katkıyı kronik fetal hipoksi ve fetal asidozun yaptığı bilinmektedir (130). Diyabetik gebe fetusları asidoza daha duyarlıdır (131). Fetal

hiperinsülinemi nedeniyle hızlanan fetal metabolizma sonucunda artan oksijen ihtiyacının plasental oksijen desteğini aşması asidoza yatkınlığı arttırmaktadır. Ayrıca glikolize hemoglobinin oksijen affinitesi normal hemoglobinden daha fazladır ve bu da doku oksijenasyonu nu olumsuz etkiler (130). Amniyotik eritropoetin geç gebelik haftalarında nondiyabetiklere oranla diyabetlilerde daha yüksek bulunmuştur ve fetal hipoksi için bir marker olabilir (132).

## **12 GESTASYONEL DİYABET TANI ve TARAMASI**

### **12.1 Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) çalışması**

Dört dekattan fazla zamandır araştırılmasına ve çeşitli uluslararası çalışmalar düzenlenmesine karşın GDM'ye karşı birleşik tek bir global yaklaşım hala yoktur. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelikte saptanan çeşitli derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır ve günümüzde kullanılan tanı kriterleri yaklaşık 40 yıl önce kullanılan kriterlerden çok az farklıdır (133, 134). Seçilen kriterler gebe olmayan populasyonda diyabet tanısı için kullanılan kriterlerin modifikasyonu olduğundan gebe kadınları kötü perinatal sonuçlar açısından risklidir diye ayırt etmekten daha çok gebelikten sonra diyabet gelişme riskini belirlemeye meyillidir (135). Gebelik sırasında metabolik dekompanseman işaretleri olsun olmasın aşikar diyabetin perinatal sonuçları olumsuz etkilediği konusunda görüş birliği vardır. Çeşitli derecede hipergliseminin aşikar diyabetten daha az tehlikeli olduğu konusu ise tartışmalıdır çünkü; uluslararası tek bir tanısal yaklaşım yoktur, olumsuz perinatal sonuçları glukoz intoleransından ziyade ileri anne yaşı, obezite veya eşlik eden diğer medikal problemlere bağlayanlar vardır (136). Tam aksine kullanılan tanı kriterlerinin aşırı sınırlayıcı olduğu ve düşük seviyelerdeki hipergliseminin de olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu yönünde raporlar da mevcuttur (137).

Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) çalışmasında amaç başta bu tartışmalı noktalar olmak üzere, gebelik sırasındaki aşikar diyabet ve daha az derecelerdeki maternal hipergliseminin gebelik sonuçlarına etkisini açıklığa kavuşturmak ve gebelikteki glukoz metabolizmasını sonuçlar temelinde sınıflandıracak kriterleri ve eşik değerleri belirlemektir. 2000-2006 yılları arasında farklı kültür ve etnik kökenli, çokuluslu büyük gruplarda 24-32. gebelik haftaları arasında 75



gr OGTT ile glukoz toleransı ölçülerek glukoz değerlerinin gebelik sonuçlarıyla ilişkisi araştırılmıştır (138). HAPO çalışmasında dört primer gebelik sonucu

- 1-Gestasyonel yaşa göre 90 persentilin üstünde doğum kilosu
- 2-Primer sezaryen ile doğum
- 3-Klinik olarak tanı konmuş neonatal hipoglisemi
- 4-90 persentilin üzerinde kord kanı serum c-peptid düzeyleri

Ve beş sekonder sonuç

- 1-37. Gebelik haftasından önce doğum
  - 2-Omuz distozisi veya doğum travması
  - 3-Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı
  - 4-Hiperbilürubinemi
  - 5-Preeklamsi
- Araştırılmıştır.

1952 yılında Jorgen Pedersen'in maternal hipergliseminin fetal hiperglisemiye neden olarak aşırı fetal insülin cevabına ve fetal hiperinsülineminin de makrozomi, neonatal hipoglisemi, perinatal travma ve ölüm gibi tipik fetopatiden sorumlu olduğuna dair hipotezinin (139) üzerinden 50 yıldan fazla geçtikten sonra yapılan HAPO çalışması bu hipotezi doğrulamıştır. Doğum ağırlığında, sezaryen oranlarında artma ve neonatal hipoglisemi maternal hiperglisemiyle doğrudan ilişkilidir. HAPO çalışması ek olarak omuz distozisi ve doğum travması, 90 persentil üzerinde deri kıvrımı, 90 persentil üzerinde vücut yağ oranı, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilürubinemi ve pre-eklamsinin de maternal hiperglisemiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (140).

Maternal gliseminin hangi eşik değerinden itibaren perinatal sonuçları etkilediği, OGTT tetkinde elde edilen her üç glukoz değerinde önemli olup olmadığı, tek bir glukoz değerinin GDM'yi gösterip göstermediği noktalarının açıklığa kavuşturulması ve HAPO çalışması sonuçlarının klinik uygulamaya geçirilmesi için Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Derneği öncülüğünde Uluslararası Gestasyonel Diyabet Tanı ve Sınıflama

Çalışmayı düzenlenmiştir. Bu çalışmanın ana amacı klinik çalışmalar arasında koordinasyonun sağlanarak tanısal yaklaşımdaki karışıklığın giderilmesi ve GDM için global bir standardizasyonun sağlanmasıydı (141). Çalıştay sonucunda; GDM tanısı için 75 gr OGTT eşik değerleri; açlık 92mg/dL, birinci saat 180mg/dL, ikinci Saat 153mg/dL olarak belirtilmiştir. Ayrıca;

- 1- Bütün gebelere 24-28. Gebelik haftalarında tek basamaklı tanısal test yapılması,
- 2- Tanı için 75 gr OGTT testi kullanılması ve tanı için herhangi bir değerin eşik değerin üzerinde olmasının yeterli kabul edilmesi,
- 3- Pregestasyonel tanı konmamış diyabetli kadınları saptayabilmek adına daha erken gebelik haftalarında tarama uygulanabileceği bildirilmiştir (141).

Erken gebelik haftalarında saptanan yüksek plazma glukoz değerlerine sahip kadınlarda tanı konmamış diyabet olma ihtimali nedeniyle ayrıca;

- 1-Standardize HbA1c veya
- 2-Açlık plazma glukozu veya
- 3-Herhangi bir zamanda kan şekeri bakılması önerilmiştir.

HbA1c %6.5 veya açlık plazma glukozu 126mg/dL veya herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozu 200mg/dL ve üzerinde ise ileri testler ile bu sonuçların konfirme edilmesi önerilmektedir. Rutin erken gebelik taraması yapılması konusunda öneri ise bunun bölgesel şartlara göre belirlenmesi yönünde olmuştur (142).

Bir çok ülkede 1 - 3 arasında diyabet derneği mevcuttur (36). Bu dernekler GDM için birbirine benzer ya da tamamen farklı kılavuzları savunmaktadırlar. En etkili diyabet dernekleri; Amerikan Diyabet Birliği (ADA) (37), Avustralasya Gebelikte Diyabet Derneği (ADIPS) (143), Kanada Diyabet Birliği (CDA) (144), Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) (145), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (35) GDM için taramayı desteklemekte; tarama, tanı, tedavi ve takip açısından kapsamlı kılavuzlar önermektedirler. İngiltere'den Ulusal

Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsünün (NICE) (146) ve Kuzey İrlanda'dan Klinik Kaynak Verimliliği ve Destek Ekibinin (CREST) (147) önerdikleri kılavuzlar da mevcuttur. Bütün bu organizasyonlar arasında uluslararası bir fikirbirliği yoktur. Ulusal kılavuzu olmayan ülkelerde durumun daha karmaşık olması beklenir fakat bu durumda bu ülkelerin yerel diyabet organizasyonları bu uluslararası kılavuzlardan biri veya bir kaçını uygulamaya koymaktadır.

En popüler iki kılavuzdan biri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (35) nün diğeri ise Amerikan Diyabet Birliği (ADA) nin (37) kılavuzlarıdır.

## 12.2 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kriterleri

WHO'nun erişim ve etkisi ile Dünya da Kuzey Amerika dışında homojen bir biçimde GDM için kabul edilen tanı kriterleri WHO kriterleridir (35). WHO ilk kez 1965 yılında kılavuz yayınlamış ve bundan bir yıl sonrada Genovada WHO Diyabetes Mellitus Uzman Komitesi toplanmıştır. Bu diyabet klasifikasyonunda bir konsensus oluşturmak için yapılan ilk girişim olması açısından önemlidir. O zamanlarda GDM gebelikte ortaya çıkan diyabetik sınırlarda hiperglisemi olarak adlandırılmaktaydı. Akabinde WHO 1980, 1985 ve 1999 da yayınladığı bültenlerle kılavuzları yeniledi.

WHO 1980 kılavuzu gebe olmayan yetişkinlerde diyabet tanısı için 75 gr OGTT yi önermekteydi ve ara değerlendirmeleri elimine etmek için sadece açlık ve 2. saat plazma glukoz değerlerinin ölçülmesini önermekteydi. Gebe olmayan popülasyon için belirlenen bozulmuş glukoz toleransı tanısı (İGT) koyduran değerleri karşılayan gebe kadınlar GDM olarak sınıflandırılmaktaydı ve takiben 1985'te yayınlanan kriterler de 1980 kriterleriyle benzeşmekteydi. WHO 1999 kriterleri diyabet için tanısal açlık glukoz değerlerinin aşağıya çekilmesi 140.4mg/dL (7.8Mmol/L) den 126mg/dL (7.0Mmol/L) gibi ADA 1997 kriterlerinden bir kısmını içermekteydi ancak WHO ADA tarafından önerilen bozulmuş açlık glukozu (açlık glukozu 100.8mg/dL (5.6Mmol/L) ile 124.2mg/dL (6.9Mmol/L) arasında)

ifadesi noktasında hala ADA ile çelişmekteydi. Bu yüzden WHO gebe ve gebe olmayan popülasyon için aynı kriterleri kullanmayı tercih etmiştir. GDM tanısı için WHO kriterleri gebe olmayan popülasyon değerlerinden uyarlanmıştır. Ancak gebe olmayan kadınlardan ve erkeklerden elde edilen bu veriler gebelere uygulanabilirliği tartışmalıdır (148). Diğer taraftan GDM için WHO tarafından önerilen kriterlerin kullanımı göreceli olarak daha basittir. Dahası çalışmalar doğum sonrası tip 2 diyabet riskiyle beraber maternal ve fetal anormallikleri predikte edebildiğini göstermiştir (149, 150).

### **75 gr OGTT için 1999 yılında WHO tarafından önerilen eşik değerler.**

	Tam kan Glukoz kons. Mmol/L (Mg/dL)		Plazma Glukoz kons. Mmol/L (Mg/dL)
	Venöz	Kapiller	Venöz
Diyabetes mellitus			
Açlık	≥6.1 Mmol/L / ≥(110 Mg/dL) veya	≥6.1 Mmol/L / ≥(110 Mg/dL) veya	≥7.0 Mmol/L / ≥(126 Mg/dL) veya
2. saat	≥10 Mmol/L / ≥(180 Mg/dL)	≥11 Mmol/L / ≥(200 Mg/dL)	≥11 Mmol/L / ≥(200 Mg/dL)
Bozulmuş glukoz toleransı			
Açlık	<6.1 Mmol/L / >(110 Mg/dL) ve	<6.1 Mmol/L / >(110 Mg/dL) ve	<7.0 Mmol/L / >(126 Mg/dL) ve
2. saat	6.7 Mmol/L / 120 Mg/dL	7.8 Mmol/L / 140 Mg/dL	7.8 Mmol/L / 140 Mg/dL
Bozulmuş açlık glukozu			
Açlık	≥5.6 Mmol/L / ≥(100 Mg/dL) ve <6.1 Mmol/L / <(110 Mg/dL)	≥5.6 Mmol/L / ≥(100 Mg/dL) ve <6.1 Mmol/L / <(110 Mg/dL)	≥6.1 Mmol/L / ≥(110 Mg/dL) ve <7.0 Mmol/L / <(126 Mg/dL)
2. saat	<6.7 Mmol/L / <(120 Mg/dL)	<7.8 Mmol/L / <(140 Mg/dL)	<7.8 Mmol/L / <(140 Mg/dL)

### 12.3 Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) Kriterleri

Avrupa Diyabet Çalışma Birliğinin Diyabetik Gebelik çalışma grubu 1969 yılında kurulmuş ve GDM için önerilerini 1991 yılında yayınlamıştır (145). Bu rapor Avrupada 11 merkezde 1009 gebeye uygulanan 75 gr-OGTT sonuçlarının analizini içermektedir. Glukoz venöz tam kan, venöz plazma veya kapiller tam kan, kapiller plazma gibi farklı örneklerden ölçülmüştü. İkinci saat glukoz değeri yaklaşık olarak %10 gebede 1980 WHO kriterlerinde önerilen 140.4mg/dL (7.8mmol/L) eşik değeriyle aynı kabul edilebilecek 144mg/dL (8.0mmol/L) eşik değerini aşmaktaydı. Yazarlar geçerli WHO kriterlerinin kuzey Avrupa kökenli gebelerde glukoz intoleransı tanısında artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır ve bu yüzden WHO-1965 kriterlerinde önerilen diyabet tanısı için gerekli eşik değerleri karşılayan gebelere GDM tanısı konmasını önermişlerdir. Gestasyonel Bozulmuş Glukoz Toleransı tanısı için eşik değerleri ise açlık 142.2mg/dL (7.9 Mmol/L), 1. saat glukoz değeri 180mg/dL (11.0 Mmol/L) ve 2. saat plazma glukozu 162mg/dL (9 Mmol/L) olarak belirlemişlerdir.

1996 yılında Gebelik ve Neonatal Bakım Grubu (Pregnancy and Neonatal Care Group) açlık glukozu için eşik değeri 108mmg/dL (6.0 Mmol/L), 2. saat venöz plazma glukoz eşik değerini ise 162mg/dL (9.0 Mmol/L) olarak önermiştir (151). GDM için bu EASD kriterleri kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları ile WHO kriterleriyle yapılan çalışmaların sonuçları karşılaştırıldığında birinin diğerine üstünlüğ açısından kesin yargılara varılamamıştır (152). WHO kriterlerinin aksine EASD kriterlerindeki eşik değerler gebe popülasyondan elde edildiği için bazı Avrupa merkezlerinde hala popülerdir (153). Ancak teknolojik ilerlemeler ve yeni modern standardizasyon yöntemleri gelişmiş olmasına rağmen 1996 dan bu yana EASD kriterlerini hala yenilememiştir.

## 12.4 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Kriterleri

Kuzey Amerika dışında bazı lkeler ADA kriterlerini benimsemiştir. Orjinal tanısal glukoz eşik değerleri ilk kez 1964 yılında John O’Sullivan ve Claire Mahan tarafından yapılan bir çalışmayla geliştirilmiştir (154). Bu çalışmada kan glukoz düzeyleri glukozu spesifik olmayan tam kandaki bütün indirgen maddeleri ölçen Nelson – Somogyi glukoz ölçüm yöntemiyle llmştir. 1979 yılında Ulusal Diyabet veri Grubu (National Diabetes Data Group (NDDG)) tam kan glukoz düzeylerini plazma glukoz düzeylerine çevirmişti (yaklaşık %14 daha düşük) ve laboratuvarlarda tam kan yerine plazma glukoz seviyelerini raporlamaya başladılar. 1982 yılında Carpenter ve Coustan (C&C) O’Sullivan ve Mahan’ın glukoz eşik değerlerini iki etkenden dolayı değerirmişlerdir. Birincisi glukoz olmayan redüktan maddelerin etkisini düzeltmişlerdir ikincisi tam kan yerine plazma glukozu kullanmışlardır (155). Günümüzde glukoz spesifik enzimatik yöntemlerle ölçülen plazma glukoz düzeyleri C&C nin belirledikleriyle aynıdır. 2000 yılında ADA daha fazla veri elde edilene kadar GDM için 1998 yılında Uluslararası Dördüncü Gestasyonel Diyabetes Mellitus alışma toplantısında önerilen 3 saatlik 100 gr OGTT sonuçlarının ve C&C tarafından önerilen eşik değerlerin kullanılmasını önermektedir (156).

ADA tarafından GDM tanısı için önerilen bu kriterler (3 saatlik 100 gr OGTT sonuçları ve (C&C tarafından önerilen eşik değerler) orijinal O’Sullivan ve Mahan’ın 100 gr OGTT kriterlerinden elde dilmiş olması ve orjinalinde maternal ve fetal problemleri öngörmenin değerilde tip 2 diyabeti öngörmenin amaçlanıyor olması noktasında eleştirilmiştir. ADA Ocak 2009 yılında GDM tanısı için öncelikle yüksek riskli popülasyonda taramanın gebelik konfirme edilir edilmez yapılmasını önermektedir. Yüksek risk kriterleri;

- 1- şiddetli obezite.
- 2- Pozitif GDM hikayesi veya iri bebek doğermuş olma.
- 3- Glukozüri varlığı.
- 4- Polikistik overyan sendromu (PCOS) tanısı.
- 5- Tip 2 diyabet için güçlü aile öyküsü olması olarak belirtilmiştir.

Bunlardan herhangi birinin varlığında hasta çok yüksek riskli kabul edilerek gebeliğin tespitinden itibaren mümkün olan en kısa sürede tarama yapılması önerilmekte ve tanı ve taramada açlık plazma glukozu  $\geq 126\text{mg/dL}$  (7.0 Mmol/L) veya random plazma glukozu  $\geq 200\text{mg/dL}$  (11.1 Mmol/L) veya 75gr OGTT 2. saat değerinin  $\geq 200\text{mg/dL}$  (11.1 Mmol/L) olması gibi standart tanı kriterlerinin kullanılmasını önermekteydi. Ayrıca ;

- 1- Yirmibeş yaşından genç.
- 2- Gebelik öncesi kilosu normal.
- 3- Diyabet prevalansının düşük olduğu toplum kökenli olan.
- 4- Birinci dereceden akrabalarında diyabet olmayan
- 5- Anormal glukoz tolerans öyküsü olmayan.
- 6- Kötü obstetrik öyküsü olmayan gebeler çok düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır.

Düşük riskli kabul edebilmek için bu altı özelliğe bulunuyor olmalıdır ve bu gruba tarama yapılması önerilmemiştir.

2009 yılında ADA taramanın iki veya tek basamaklı olarak yapılabileceğini belirtmiştir.

1- 50 g glukoz yükleme testi sonrası 1. saat plazma glukozu  $\geq 140\text{mg/dL}$  (7.8 Mmol/L) veya  $130\text{mg/dL}$  (7.2 Mmol/L) (daha sensitif) ise tanısal 100 gr 3 saatlik OGTT yapılması şeklinde iki basamaklı tarama yaklaşımı.

2- Açlık  $\geq 95\text{mg/dL}$  (5.3 Mmol/L), 1.saat  $\geq 180\text{mg/dL}$  (10 Mmol/L), 2.saat  $\geq 155\text{mg/dL}$  (8.6 Mmol/L), 3.saat  $\geq 140\text{mg/dL}$  (7.8 Mmol/L) değerlerinden herhangi ikisinin pozitif olması durumunda tanı konulan tek basamaklı tarama yaklaşımı.

Bazı çalışmalarda bu tarama programıyla perinatal problemlerin öngörebileceği gösterilmiş olmasına rağmen ADA 2011 yılı Ocak ayında son yayınladığı bültende GDM tarama ve tanısı için 75 gr OGTT'yi önermektedir ve önerileri şu şekildedir.

1- İlk prenatal vizitte standart diyabet tarama programına göre tip 2 diyabet taraması yapılmalıdır.

2- Diyabeti olmayan gebeler tabloda belirtilen eşik değerler göre 24-28. gebelik haftaları arasında 2 saatlik 75 gr OGTT ile taranmalıdır. Tablodaki eşik değerlerinden herhangi birinin aşılması tanı için yeterlidir.

3- GDM'li kadınlara postpartum 6-12. haftalarda tarama yapılmalıdır.

4- GDM öyküsü olan kadınlara hayatları boyunca her üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

#### **Asemptomatik erişkinler için standart diyabet tarama programı.**

1. Aşırı kilolu (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki ek risk faktörleri bulunan bütün erişkinler:

- ❖ Fiziksel inaktivite
- ❖ Birinci derecede diyabetli akrabası olması.
- ❖ Yüksek riskli ırk/etnik köken ( Afrikan Amerikan, Latin, Amerikalılar, Asya ve bu gibi..)
- ❖ 4080gr üzerinde çocuk doğurmuş veya GDM tanısı almış olanlar,
- ❖ Hipertansiyon ( $\geq 140/90$ mm/Hg veya tansiyon tedavisi alıyor olmak)
- ❖ HDL düzeyinin 35 mg/dL altında ve/veya trigliserid düzeyinin 250 mg/dL üzerinde olması,
- ❖ Polikistik ovaryan sendromlu kadınlar (PCOS),
- ❖ HbA1c %5.7 üzerinde olan, IGT veya IFG tanısı almış olan kadınlar,
- ❖ İnsülin direnciyle ilgili klinik durumların varlığı,
- ❖ Kardiyovasküler hastalık öyküsü.

2. Birinci maddede bahsedilenlerden hiçbiri yoksa diyabet taramasına 45 yaşında başlanmalıdır.

3. Sonuçlar normale 3 yıl aralarla tarama tekrarlanmalıdır. Başlangıç test sonuçları ve risk durumuna göre tarama daha sık yapılabilir.



## **Diyabet için tanı kriterleri**

HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 6.5 Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programıca (NGSP) sertifikalı laboratuarda bakılmış ve Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Çalışması (DCCT)' ye göre standardize edilmiş olmalı veya açlık plazma glukozu  $\geq$  126mg/dL (7.0 Mmol/L).(Açlık en az sekiz saat kalori almamış olmak olarak tanımlanır) olmalı veya OGTT (OGTT dünya sağlık örgütü önerisine göre 75 gr glukoz yüklemesi ile yapılır) sırasında bakılan 2.saat plazma glukoz değeri  $\geq$  200mg/dL (11.1 Mmol/L) olmalı veya hiperglisemi klasik semptomları olan bir hastadan bakılan random plazma glukoz değeri  $\geq$  200mg/dL (11.1 Mmol/L) olmalı (37).

## **75 gr OGTT için Ocak 2011 yılında ADA tarafından önerilen eşik değerler.**

Açlık	92mg/dL(5.1 Mmol/L)
1. saat	180mg/dL(10.0 Mmol/L)
2. saat	153mg/dL(8.5 Mmol/L)

## **12.5 Türkiyede durum**

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Çalışma Grubunun 2009 yılında yayınladığı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem kılavuzunda GDM için öneri “ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalıdır ve aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması yapılmalı, negatif ise daha sonraki aylarda tekrarlanmalıdır” şeklindedir ve yüksek riskli ve düşük riskli gruplar ADA 2009 önerilerine benzer şekilde ayrılmıştır. Yüksek riskli olma kriterleri

1. Obezite
2. GDM öyküsü bulunması
3. Glukozüri
4. Birinci derece akrabalarda diyabet olması olarak belirtilmiştir.

ADA 2009 kılavuzunda yüksek riskli olma kriteri olarak belirtilen iri bebek doğurmuş olma ve polikistik overyan sendrom tanısı burada yoktur. Ayrıca “fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır” denmektedir. Kılavuzda son ADA önerilerinin ve WHO’ nun aksine tarama ve tanı için iki basamaklı yaklaşım önerilmektedir ve kısaca sekiz madde halinde özetlenmiştir.

1. Fetüs morbiditesini azaltmak ve annede ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansını öngörebilmek amacı ile Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde, GDM araştırılması yapılmalıdır.
2. GDM taraması, gebe kadınların büyük çoğunluğunda gebeliğin 24.-28. haftalarında yapılmalıdır.
3. Çok sayıda risk faktörü olan gebelerde GDM taraması ilk üç ayda yapılmalı, negatif ise sonraki aylarda tekrarlanmalıdır.
4. GDM ön taraması günün herhangi bir saatinde 50 gr glukoz içirildikten 1 st sonra plazma glukozu ölçülmesi ile yapılır.
5. Ön tarama testinde 1. saat plazma glukozu 140-180mg/dL bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 gr glukozlu OGTT yapılmalıdır.
6. GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda ön tarama testi olmaksızın doğrudan 100 gr glukozla OGTT yapılabilir.
7. 50 gr glukozdan sonra 1. saat plazma glukozu  $\geq 180$ mg/dL bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek duyulmayabilir. Bu vakalar GDM gibi yakından takip edilmelidir.
8. 100 gr glukozlu OGTT’de aşağıdaki saatlerden en az ikisinde normal sınır aşılmışsa GDM tanısı konulur: Açlık plazma glukozu  $\geq 95$  mg/dL, 1. saat plazma glukozu  $\geq 180$ mg/dL, 2. saat plazma glukozu  $\geq 155$ mg/dL , 3. saat plazma glukozu  $\geq 140$ mg/dL (157).

**100 gr glukozlu OGTT için önerilen eşik değerler.**

Açlık plazma glukozu	$\geq 95$ mg/dL
1.saat plazma glukozu	$\geq 180$ mg/dL
2.saat plazma glukozu	$\geq 155$ mg/dL
3.saat plazma glukozu	$\geq 140$ mg/dL

## 13 TEDAVİ

### 13.1 Egzersiz

Gebelik diyabetojenik bir dönemdir. Dolaşımda sayı ve konsantrasyonları artan diyabetojenik hormonlar metabolizmanın beslenme ve açlık dönemleri arasında yoğunlaşmasına neden olurlar (158). Gebelikte açlık plazma glukoz seviyesi düşüktür fakat yemek sonrası glukoneogenez tokluk plazma glukozunu yükseltir. Gestasyon boyunca insülin sekresyonunda artış meydana gelir. GDM li hastalarda insülin duyarlılığı azalmıştır ve bunun sonucunda GDM li hastalarda yağ dokusu hipertrofi ve hiperplazisi meydana gelir.

Gestasyonel diyabet tedavisinde diyet ana noktalardan ancak GDM'li hastaların %80'e yakına sadece diyet ile tedavi edilemez (159). Sadece diyetle kan şekeri regülasyonu açlık veya tokluk hiperglisemi ataklarını önlemede yetersiz kalabilir. Bu durumu insülinle düzeltilebilir ancak insülin periferik insülin direncine etkisizdir. İnsülin direncine olumlu etkisi olacak tek mantıklı seçenek egzersizdir.

Düzenli egzersizin insülin duyarlılığında iyileşme yaptığı ve tip 2 diyabetli hastalarda iskelet kası tarafından glukoz kullanımını arttırdığı iyi bilinmektedir (160). Sağlıklı veya insülin direnci olan kişilerde kısa egzersiz sonrasında insülin duyarlılığı iyileşmekte ve bu etki yaklaşık 3-6 gün sürmektedir (161).

Glukoz alınımı kısmende olsa insülin bağımsız olarak GLUT 4 aracılığı ile de düzenlenmektedir (162). Kas glukoz kullanımı egzersize katılan total kas kitlesiyle ve egzersiz süresiyle orantılıdır (163). Uygulanacak egzersiz programı büyük kas kitlelerinin aktivasyonu ile birlikte yeterli sürelerde olmadığı zaman olumlu etkileri ortaya çıkmamaktadır (164). Egzersiz fetal hipoglisemi riski taşısa da potansiyel faydaları çok daha ağır basmaktadır ancak uzun süreli hipoglisemi veya sıkı kan şekeri kontrolünün fetal gelişimi olumsuz

etkilediği iyi bilinmektedir (165). Ayrıca egzersiz başta noradrenalin olmak üzere katekolamin salınımını da uyarmaktadır. Uterus stimülasyonu ve erken doğum eylemi riski olduğundan riskli gebelerde dikkatli olunmalıdır (166). Bu grup hastalar dışında fiziksel aktivitenin olumsuz etkisi yoktur. Gebeler ciddi hipoglisemi yaşamadan 45 dakika boyunca egzersiz yapabilirler (167).

En sık önerilen egzersiz türleri yüzme, yürüyüş ve sabit periyodik hareketler şeklinde yapılan ağırlıksız egzersiz türleridir (168). Egzersizin olumlu etkileri ortalama bir hafta içinde ortaya çıkmakta ve haftada ortalama beş kez düzenli yapıldığında doğuma kadar sürmektedir (169).

Gebe kalınmadan önceki bir yıl boyunca yoğun egzersiz yapmış olmak GDM riskini azaltmaktadır. Egzersiz hafifletilerek gebelik boyunca sürdürüldüğünde azalma daha da belirgin olmaktadır. En az bir kaç hafta boyunca düzenli bir şekilde yapılmayan egzersizin böyle bir etkisi yoktur (170).

Gebeliğin ve doğum sonrası dönemin özellikle GDM gelişen hastalarda fiziksel aktivite ve diyet önerileri ile hayat tarzı değişikliği için bir fırsat olduğu kabul edilmektedir (171). 1985 yılında yapılan İkinci Uluslararası GDM Çalışma Konferansında egzersiz özellikle GDM'li kadınlarda yardımcı tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (172). Medikal veya obstetrik komplikasyon olmadığı sürece gebeliğin en az 6 ayı boyunca yemeklerden 10 dakika sonra canlı yürüyüş ya da oturur pozisyonda el ayak hareketleri gibi orta dercede egzersizlerin haftada 3 kez ve en az 30 dakika yapılması önerilmektedir (173).

## **13.2 BESLENME**

GDM'li gebelerde diyet önerisinin birincil amacı maternal normoglisemiye sağlayıp devam ettirirken aşırı fetal büyümeyi önlemektir. Uygun kilo alımı sağlanırken maternal ve

fetal iyilik halini sağlayacak beslenme desteği de yapılabilir (174). Medikal beslenme tedavisi (medical nutrition therapy, MNT) eskiden beri temel tedavi seçeneklerinden biridir. GDM tanısı konulur konulmaz ilk yapılan iş bireysel bir diyet planı oluşturmak için diyetisyenle konsültasyondur. Evrensel GDM'ye spesifik bir diyet önerisi yoktur. Bireysel konsültasyon ile sosyokültürel yeme alışkanlıkları da dikkate alınarak sağlıklı beslenme planları oluşturulması önerilmektedir. GDM'li obez kadınlarda tahmini enerji ihtiyacının %30'u kadar hafif enerji kısıtlaması ketonüriye neden olacak plazma serbest yağ asitlerinde artışı önlemek için önerilmektedir (175, 15).

### **13.2.1 Karbonhidrat**

Fetus ve anne arasındaki glukoz transportu konsantrasyon bağımlıdır ve maksimum geçiş gradiyentin en fazla olduğu yemek sonrası dönemde olmaktadır (174). Diyabetik gebelerde tokluk plazma glukozu yüksek olduğundan normal gebelerden daha fazla oranda glukoz geçişi olmaktadır. Artmış açlık glukoz düzeyleri ise özellikle obez kadınlarda belirgin olmaktadır. Öğündeki karbonhidrat oranının en fazla yemek sonrası birinci saat (tokluk) kan şekerini etkilediği gösterilmiştir. Tokluk kan şekerindeki artış sabah erken saatlerde artan plazma kortizol düzeyleri nedeni ile öğlen ve akşam yemeklerine oranla kahvaltı sonrası daha belirgin olmaktadır. Bu nedenle kahvaltıda daha az karbonhidrat tüketmek daha etkili olmaktadır (176). Yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen diyetteki karbonhidrat total enerji ihtiyacının %40-45 kadarını karşılayacak düzeyden daha fazla olmamalıdır ve total karbonhidrat alımının küçük bir miktarı kahvaltı sırasında alınmalıdır (177).

### **13.2.2 Yağ**

Gebe olmayan diyabetik hastalara dislipidemi riskini azaltmak amacıyla enerji alımının %10 unu geçmeyecek şekilde ve günlük 300mg dan daha az kolesterol içeren satüre

yağ tüketimi önerilmektedir. Ancak GDM'li hastalar için benzer bir öneri yapılamamaktadır çünkü, GDM'li hastalarda diyet yağ modifikasyonunun faydası kanıtlanmış değildir. Yine de satüre yağ asitlerinden fakir poliansatüre yağ asitlerinden zengin beslenme önerilebilir (175).

### **13.2.3 Vitamin ve Mineral**

GDM'li gebelere yeterli oranda vitamin ve mineral desteği sağlamak medikal beslenme tedavisinin ana amaçlardan biridir (177). Tip 2 diyabeti olan kadınlarda bazı vitamin ve mineral metabolizmalarının bozulduğu bilinmesine rağmen GDM'li kadınlarda normal sağlıklı gebelerden farklı vitamin ve mineral ihtiyacı olduğuna dair bir delil yoktur (178). Diyabetik hastalarda glikolize amino asit ve peptidlerle şelasyon oluşturan çinkonun üriner atılımı artış göstermektedir fakat bu durum daima serum çinko düzeylerinde düşüşle birlikte değildir. Gebe kadınlarda çinko ve selenyumdan fakir beslenmenin hiperglisemi ihtimalini arttırdığı yönünde yayınlar vardır (179).

Tip 1 diyabetli ve GDM'li kadınlarda serum ve üriner magnezyum düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük magnezyum düzeylerinin gebe ya da gebe olmayan kadınlarda hiperglisemiye arttırdığına dair delil yoktur (178). Eksojen insülin hücrel magnezyum alımını arttırarak serum magnezyum düzeylerinde düşüşe neden olmaktadır fakat bunun maternal ve fetal olumsuz etkisi gösterilememiştir.

Kromun normal insülin fonksiyonu için gerekli bir eser element olduğu bulunduktan sonra bir çok çalışma ile krom desteğinin gebe ve GDM'li kadınlarda glisemik kontrole etkisi araştırılmıştır (180, 181, 182). Krom desteğinin GDM'li hastalarda faydalı olduğuna dair bir delil bulunamamıştır.

## 13.3KİLO

Gebelik boyunca kilo alımını düzenleyen kılavuzlar mevcuttur. Vücut kitle indeksi (BMİ,  $\text{kg/m}^2$ ) 18.5 altında olan kadınlar için haftada 0.4-0.6 kg arasında olmak üzere gebelik boyunca toplam 12.5-18 kg arasında kilo alımı önerilirken, 30'un üstünde olan obez kadınlar için gebelik boyunca haftada 0.17-0.27 kg olmak üzere toplam 5-9 kg arasında kilo alımı önerilmektedir (183).

Maternal obezite ve maternal, fetal, neonatal kötü sonuçlar arasındaki ilişki barizdir. Gebelik boyunca 16 kg dan fazla kilo alımının veya BMİ  $>30 \text{ kg/m}^2$  iken 5-10 kg dan fazla kilo alımının kötü gebelik sonuçları ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (184). Gebelik komplikasyonları açısından sadece toplam kilo alımı değil en fazla gebeliğin hangi üç ayında kilo alındığının da önemi vardır. Bebek ağırlığı ile en çok annenin ikinci üç ayda aldığı kilo arasında ilişki bulunmuştur (185).



## 13.4 FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Sıkı glisemik kontrol ile hem gebe kadınlarda hem de gebe olmayan popülasyonda diyabet komplikasyonlarının azaltıldığı bilinmektedir. Postprandial kan şekeri <140mg/dL, preprandiyal kan şekeri <120mg/dL altında tutulduğunda konjenital anomalilerde azalma sağlanırken ortalama kan şekerinin 100-110mg/dL civarında tutulduğunda makrozomi oranında azalma sağlanmaktadır (186, 187). ADA Ocak 2011 önerilerine göre GDM'li kadınlarda hedef kan şekeri düzeyleri şu şekildedir. Preprandial  $\leq 95$ mg/dL ve yemek sonrası 1. saat  $\leq 140$ mg/dL veya yemek sonrası 2. saat  $\leq 120$ mg/dL. Tip 1 veya tip 2 diyabetliyken gebe kalmış kadınlarda ise; yemek öncesi, yatma vakti ve gece ortalama kan şekeri düzeylerinin 60-99mg/dL, yemek sonrası kan şekeri düzeyinin 100-129mg/dL arasında olması ve HbA1c < %6 olması şeklindedir (37).

### 13.4.1 İnsülin

Diğer tedavi seçenekleri etkisiz olduğunda ilk seçilecek farmakolojik ajan insülin dir. Diyet ile kan şekeri regülasyonu için ne kadar süre beklenileceği konusu tartışmalıdır. Eğer tanı geç gebelikte konulmuşsa glisemik kontrolü hemen sağlamak için tedaviye insülin ile başlanabilir (188). Başlangıç insülin dozu gebelik öncesi vücut kitle indeksi ve mevcut kiloya göre hesaplanır. Obez olmayan hastalar için 0.8 U/kg, aşırı kilolu ve obez hastalar için 0.9 U/kg olacak şekilde başlangıç insülin dozu hesaplanabilir. Total dozun 2/3'ü sabah 1/3 ü ise öğle ve akşam dozu olarak ayarlanır. Total insülin dozu yeterli gelmiyorsa 3-7 günde bir %10-20 oranında arttırılabilir. Kan şekeri regülasyonunu sağlayacak total doz vücut kitle indeksine bağlı olarak 40 ila 90 ünite arasında değişmektedir (189). Tedavide 1980'lerden bu yana rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş insan insülini kullanılmaktadır. Ancak 1990'ların ortalarından sonra daha iyi farmakokinetik özellikleri olan insülin lispro, insülin aspart gibi mutant insülin analogları üretilmeye başlanmıştır. Bunların metabolik ve mitojenik potensleri,

reseptör affiniteleri insan insüliniyle aynı veya çok az farklılık göstermektedir. İnsülin lispronun İGF-1 reseptörüne bir miktar affinitesi vardır ve bu mitojenik potensinde hafifçe bir artışa neden olmaktadır (190). İnsülin lispronun gebe olmayan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda ciddi hipoglisemi ataklarının sayısında azalma, yemek sonrası kan şekeri oynamalarında limitasyon ve sürekli subkütanöz uygulandığında glikolize hemoglobinin düzeylerinde düşüş sağlanması gibi faydalı etkileri olduğuna dair çok güçlü kanıtlar vardır (191). Etkilerinin daha hızlı başlaması, erken ve kısa süreli pik yapmaları nedeniyle regüler insülinle kıyaslandığında bu yeni insülin analoglarının etkisi fizyolojik insülin cevabına daha çok benzemektedirler (192). İnsülin lispro ve insülin aspartın gebelik kategorisi FDA tarafından B, uzun etkili insülin analogu glarginin ise C olarak belirtilmiştir (193). İnsülin analoglarının gebelikte kullanılmalarıyla ilgili yeterli sayıda çalışma yoktur. Kan şekeri kontrolünün daha iyi olduğu, hasta uyumunun daha iyi olduğu, hipoglisemik ataklarının daha az olduğu yönünde sonuçlar bildirilmesine rağmen maternal ve neonatal sonuçlarına dair veri olmaması gebelikte kullanılmalarını sınırlamaktadır (194).

### **13.4.2 Oral antidiyabetik ilaçlar**

Oral hipoglisemik ve antihiperglisemik ilaçlar gebe olmayan populasyonda tedavi seçeneği olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Non invaziv olmaları, kullanılmalarının kolay olması, hasta uyumunun daha iyi olması ve ucuz olmaları nedeniyle özellikle glibürid (sülfonilüre) ve metformin gebelikte kan şekeri kontrolü için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmeye başlanmıştır. Bazı obstetrisyenler ve organizasyonlar tarafından glibürid diyetle başarı sağlanamamış ise insülin tedavisine alternatif olarak önerilmektedir (195). Glibürid tedavi konsantrasyonunun 3-4 katına ulaştığında dahi plasentadan geçmemektedir (196). Glibüridle tedavi edilen gebelerde kan şekeri regülasyonu ve gebelik sonuçları açısından insülin tedavisine benzer sonuçlar elde edilmektedir (197). Sülfonilüre grubu ilaçlarla ve insülinle tedavi edilen gruplar karşılaştırıldığında konjenital malformasyon açısından iki grup arasında fark bulunamamış ve malformasyonların maternal yaş ve kan şekeri düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (198).

Gebe olmayan popülasyonda diyabet tedavisinde sıkça kullanılan bir diğer ilaç metformindir ve GDM tedavisi için de denenmektedir. Metformin insülin duyarlılığını artırır ve hepatik glukoz salınımını azaltır. İnsülin direncini azaltması, maternal kilo alımını azaltması, maternal glisemi düzeyini azaltması ve fetal insülinemi azaltması nedeniyle gebelikte diyabet tedavisinde düşünülmektedir. Tip 2 diyabet veya polikistik ovaryan sendromu nedeniyle metformin kullanırken gebe kalan ve gebeliklerinde de kullanmaya devam eden kadınlarda problem rapor edilmemiştir (199, 200). Metforminin gebelik kategorisi FDA tarafından B olarak bildirilmiştir. Metforminin plasentayı geçiyor olması gebelikte kullanımı ile ilgili endişeleri arttırmaktadır.

Evrensel olarak kabul edilmiş olmasada özellikle lispro olmak üzere insülin analogları, başta glibürüd olmak üzere oral antidiyabetik ilaçlar gestasyonel diyabet tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (201).

## **13.5 ANTEPARTUM DEĞERLENDİRME ve DOĞUM**

ACOG kötü glisemik kontrolü olan, insülin kullanan ya da hipertansiyon gibi diğer perinatal risk faktörü olan gebelerde 32. gebelik haftasından itibaren fetal değerlendirme yapılmasını önermektedir. Fakat insülin kullanmayan, kan şekerleri regüle gebeler ve başka perinatal risk faktörü bulunmayan gebeler için önerisi antepartum test gerekliliği için yeterli delil yoktur şeklindedir ve iyi glisemik kontrolü olan maternal veya fetal komplikasyon gelişmeyen gebelerin 40. gebelik haftasından önce rutin doğurtulmasını önermemektedir (202). İnsülin kullanan gebelerde yapılan randomize çalışmada 38. gebelik haftasında doğum indüksiyonu yapılan ve spontan doğumun beklendiği gruplar arasında LGA bebek oranı spontan doğumun beklendiği grupta %10'a karşı %23 oranında fazla bulunurken omuz distozisi ve sezeryan oranları arasından anlamlı fark bulunamamıştır (203). ACOG tahmini doğum ağırlığı 4500 gr beklenen gebelerde sezeryan düşünülebileceğini önerirken, tahmini doğum ağırlığı 4000-4500 gr arasında beklenen gebelerde ise hastanın önceki gebelik öyküsü,

klirik pelvimetri ve gebeliğin gidişatı göz önüne alınarak doğum şeklinin belirlenmesini önermektedir (204).

## 13.6 POSTPARTUM TARAMA

GDM sonrası takip için seçilecek test ve tarama sıklığı konusunda bir konsensus yoktur. ADA GDM’li kadınların postpartum 6-12. haftalarda taranmasını önermekte ve tanı kriterleri olarak gebe olmayan populasyon için kullanılan kriterlerin (Açlık kan şekeri için eşik değer 126mg/dL (7.0 mmol/L) veya OGTT (OGTT dünya sağlık rgt önerisine göre 75 gr glukoz yklemeği ile yapılır) sırasında bakılan 2.saat plazma glukoz değer  $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) olmalı veya hiperglisemi klasik semptomları olan bir hastadan bakılan random plazma glukoz değer  $\geq 200$ mg/dL (11.1 mmol/L) olmalı) kullanılmasını önermektedir. GDM yks olan kadınlar diyabet gelişimi açısından eğitilmeli ve en iyi ve en önemli yolun diyabet gelişmesini engellemek olduğu anlatılmalıdır. Normal kiloyu sağlamak içine egzersiz ve yeme alışkanlıklarında değişiklik için cesaretlendirilmeli, insülin direncinde artışa neden olacak ilaçlar kesilmelidir.

Yeniden gebelik planlayan hastalara hipergliseminin olumsuz etkilerini minimize etmek açısından gebelik öncesi ve sırasındaki kan şekeri regülasyonun önemi anlatılmalıdır. ADA kontraendikasyon bulunmuyor ise doğum kontrol yöntemi olarak oral kontraseptiflerin kullanılmasını önermektedir. RIA da güvenilir ve etkili bir doğum kontrol yöntemi olarak bu hastalara önerilebilir (205).

## 14 AMAÇ

Gebelik sırasında metabolik dekompanseasyon işaretleri olsun olmasın aşikar diyabetin perinatal sonuçları olumsuz etkilediği konusunda görüş birliği vardır. Gestasyonel diyabet ilk kez gebelik sırasında saptanmış geçici, gebeliğe özgü glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmasına karşın geçici olmadığını gösteren epey kanıt mevcuttur. GDM hem annenin hayatının ilerleyen dönemleri için diyabet riskinde artışa hem de bebek için gelişebilecek bazı metabolik bozukluklar açısından risk artışına işaret etmektedir. Artık gestasyonel diyabet taramasının yapılmasının gerekliliği tartışma konusu olmaktan neredeyse tamamen çıkmıştır. Ancak taramanın nasıl yapılması ve ne zaman yapılması gerektiği noktalarında henüz tam bir konsensus sağlanmış değildir.

Erken gestasyonel haftalardaki anormal intrauterin çevrenin fetus üzerinde son derece olumsuz etkileri olmaktadır. Maternal intrauterin çevre fenotipi oluşturan ilk çevredir. Uygunsuz intrauterin çevrenin sonuçları bireyin erişkin hayatı boyunca persiste edebilir. Uygunsuz intrauterin çevreye neden olan durumlar; maternal obezite ve aşırı yağ tüketimi (206) maternal besin yetersizliği (207), maternal sigara kullanımı (208), gestasyonel diyabet (209) ve preeklampsi (210) olarak sayılabilir.

Diyabetik intrauterin çevreden etkilenen infantlar LGA ya da makrozomik doğmasalar dahi ilerki hayatlarında aşırı kilolu ya da obez olmaya yatkın olmaktadırlar. (211) Çocukluk ve adolesan dönemlerinden sonra diyabetik anne bebeği en sonunda diyabetik intrauterin çevrenin ürünü bir yetişkin olacaktır. Şu anki varsayımlar diyabetik intrauterin çevrenin etkisinin doğumda görülenin çok ötesinde olduğu yönündedir (212).

İlk trimester HbA<sub>1c</sub> düzeyleri ile fetal makrozomi arasındaki güçlü bağlantı 120 diyabetik gebeyi içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Bu maternal glisemik kontrolün fetal

büyümeye etkisinin ilk üç aydan itibaren başladığı anlamına gelmektedir (122). Aşırı besin maddesinin fetusa ne zaman ulaştığının fetusta yağ depolanması açısından önemi vardır. Gebelik öncesi diyabeti olan kadınlarda birinci üç ay kan şekeri düzeyleri üçüncü üç aydaki kan şekeri düzeylerine göre göre daha güçlü oranda makrozomi prediktörüdür (122). GLUT 1 aracılığı ile glukoz transportunun erken gebelikte programlandığına dair deliller de vardır (213). GDM li gebelerdeki glukoz metabolizması bozuklukları geç ikinci üç ay ve üçüncü üç ayda incelenmiştir. Erken aşırı besin miktarı substratların plasental transportunu daha önceden programlıyor olabilir.

Bu nedenlerden dolayı bu çalışma, 50 gr şeker yükleme testi ve akabinde 100 gr OGTT'nin kullanıldığı iki basamaklı yöntemle GDM taramasını 11-14. gebelik haftalarında yaparak daha erken tanı koymanın mümkün olup olmadığını göstermeyi amaçlamaktadır. GDM taraması için hangi test yöntemi – yöntemlerinin kullanılması gerektiği ve bu yöntemlerin karakteristikleri bu çalışmanın amacı dışındadır.

## **15 MATERYAL VE METOD**

Katılımcılar Aralık 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran gebeler arasından seçildi. Bütün gebeler rutin poliklinik muayeneleri sırasında çalışma hakkında bilgilendirildiler ve onamları alındı. Çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel kurul ve aynı Üniversitenin Çalışma için etik kurul onayları alınarak başlatılmıştır.

### **15.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

- 1-18 yaşından büyük ve gebe olmak.
- 2- Gebelik takibine Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde başlamış ve devam ediyor olmak.
- 3- Gebelik öncesinde diyabet tanısı almamış olmak.
- 4- Son adet tarihini biliyor olmak, bilmiyor ise gebeliğin 11-14. haftaları arasında ultrasonografik gestasyonel hafta ölçümü yaptırmış olmak.
- 5- Gebeliğin 11-14. haftaları ve eğer sonuç negatif gelmiş ise 24-28. gebelik haftaları arasında 50 gr bir saatlik oral glukoz yükleme testini tamamlamış olmak. 11-14.ve 24-28. gebelik haftalarında 50 gr OGL için belirtilen eşik değerler aşılmış ise 100 gr OGTT'yi tamamlamış olmak.
- 6- Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek başka bir çalışmaya dahil olmamak.
- 7- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okumuş ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmiş olmak.

## 15.2 Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- 1- 18 yaşından küçük olmak.
- 2- Gebelik takibine Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde devam etmeyecek olmak.
- 3- Son adet tarihinin kesin olarak bilinmiyor ve gebeliğin ilk 12. haftasında ultrasonografik değerlendirme yapılmamış olması.
- 4- Çoğul gebelik.
- 5- Gebelik öncesinde diyabet tanısı konmuş olması.
- 6- Çalışma sonuçlarını etkileyecek başka bir çalışmaya dahil olmak.



## 15.3 PROSEDÜR

### 15.3.1 Glukoz testi

Katılımcıların tansiyon, boy ve kilo bilgileri ilk gebelik muayenesi sırasında alındı. Sigara, alkol kullanımı, birinci derecede akrabalarındaki diyabet öyküsü standart anamnez alma yöntemi ile takip sırasındaki muayeneler sırasında elde edildi. Katılımcılara tercihen gebeliğin 11. haftasında olmak üzere 11. ve 14. ve 24-28. gebelik haftaları arasında üç günlük normal fiziksel aktivite, normal karbonhidrat içerikli diyet ve 8-14 saatlik açlık sonrası standart 50 gr 1 saatlik oral glukoz yükleme testi uygulandı. 50 gr OGL için belirtilen eşik değerler aşıldığında ise tanısal 100 gr OGTT uygulandı.

### 15.3.2 Glukoz ölçümü

Glukoz ölçümü venöz kandan enzimatik yöntemle yapıldı. 8-14 saatlik açlık sonrası bakılan açlık kan şekerini takiben 50 gr glukoz (Glukoz, Dextrose Monohidrat 50 gr. Raftel Kimya San. Ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul) içirildi. Cobas İntegra Glukose HK Gen.3 Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany kiti kullanılarak 50 gr glukoz içildikten bir saat sonra tekrar kan şekeri bakıldı. 1. saat kan şekeri için eşik değer 130mg/dL olarak belirlendi. 11-14. gebelik haftalarında yapılan 50 gr şeker yükleme sonrası birinci saat kan şekeri 130 mg/dL üzerinde olan gebelere 100 gr glukoz ile üç saatlik tanısal oral glukoz tolerans testi uygulandı. 100 gr glukoz yükleme testi sonucunda GDM tanısı alan hastalara 24-28. gebelik haftalarında tarama yapılmadı. 11-14. gebelik haftalarında yapılan 50 gr şeker yükleme sonrası birinci saat kan şekeri düzeyi 130mg/dL altında olan gebelere 24-28. gebelik haftalarında yeniden 50 gr şeker yükleme testi uygulandı. 24-28. gebelik haftalarında uygulanan 50 gr şeker yükleme testi için 1. saat eşik değer 140mg/dL olarak belirlendi. GDM tanısı için Carpenter ve Coustan (C&C) kriterlerine göre 100 gr OGTT testinde tabloda belirtilen eşik değerlerin herhangi ikisinin aşılmış olması yeterli kabul edildi. Sadece bir eşik değer aşılmış ise bozulmuş glukoz toleransı tanısı konuldu.

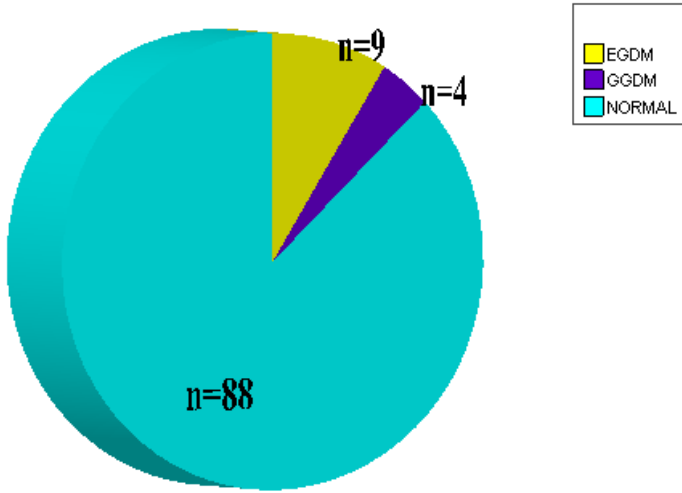
**GDM tanısı için Carpenter ve Coustan (C&C) kriterlerine göre 100 gr OGTT testinde kullanılan eşik değerler;**

Açlık plazma glukoza	≥95mg/dL
1.saat plazma glukoza	≥180 mg/dL
2.saat plazma glukoza	≥155mg/dL
3.saat plazma glukoza	≥140mg/dL

İstatistik hesaplamalar için SPSS 11.5 version for Windows (Chicago, Illinois) paket programı kullanıldı. Grupların genel demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Post hoc olarak da Mann Whitney U testi seçildi. Nominal veya ordinal değişkenler için  $\chi^2$ -testi uygulandı. Aynı grubun önce ve sonra verilerinin karşılaştırılmasında Paired Sample t-Test kullanıldı. Non-parametrik parametrelerin karşılaştırılmasında  $\chi^2$ -testi uygulandı. Sonuçlar değerlendirilirken  $p \leq 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 16 BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 101 gebeden 13'ü GDM tanısı aldı. Bu 13 hastanın 9'una (erken gestasyonel diyabet – EGDM) 11-14. gebelik haftalarında yaptığımız 50 gr OGL sonucuna takiben 100 gr OGTT ile kalan 4 hastaya ise (geç gestasyonel diyabet – GGDM) rutin 24-28. gebelik haftalarında yine iki basamaklı olarak yapılan tarama ile tanı koyduk (Şekil 1).



Şekil 1. Olguların gruplara göre dağılımı

**Tablo 1.** Olguların genel demografik özelliklerinin karşılaştırılması

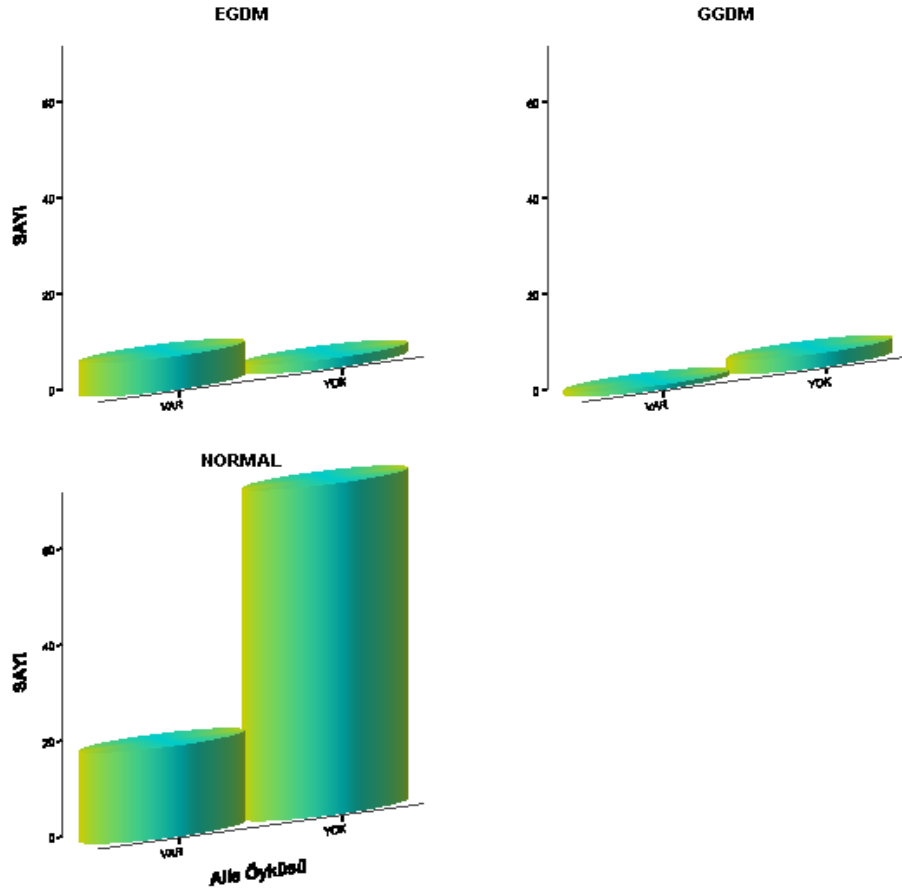
	Normal (n=88)		Erken GDM (n=9)		Geç GDM (n=4)		p
	Ort	± SD	Ort	± SD	Ort	± SD	
Yaş (yıl)	30,9	3,6	32,7	4,1	31,5	3,3	0,37
Kilo (kg)	65,5	13,1	67,7	14,5	65,7	8,0	0,88
Boy (m)	164,5	4,5	162,2	4,2	160,7	3,8	0,10
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,1	4,4	25,7	4,9	25,5	4,0	0,52
Gravida (n)	1,3	0,5	1,4	0,7	1,7	0,9	0,42
SH (mmHg)	104,7	9,9	105,5	8,8	100	0,0	0,61
DH (mmHg)	66,4	9,4	68,3	10,6	60	0,0	0,33

Üç grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 1).

**Tablo 2.** Olguların diyabet aile öyküsü, sigara kullanımı ve eğitim düzeyleri açısından karşılaştırılması.

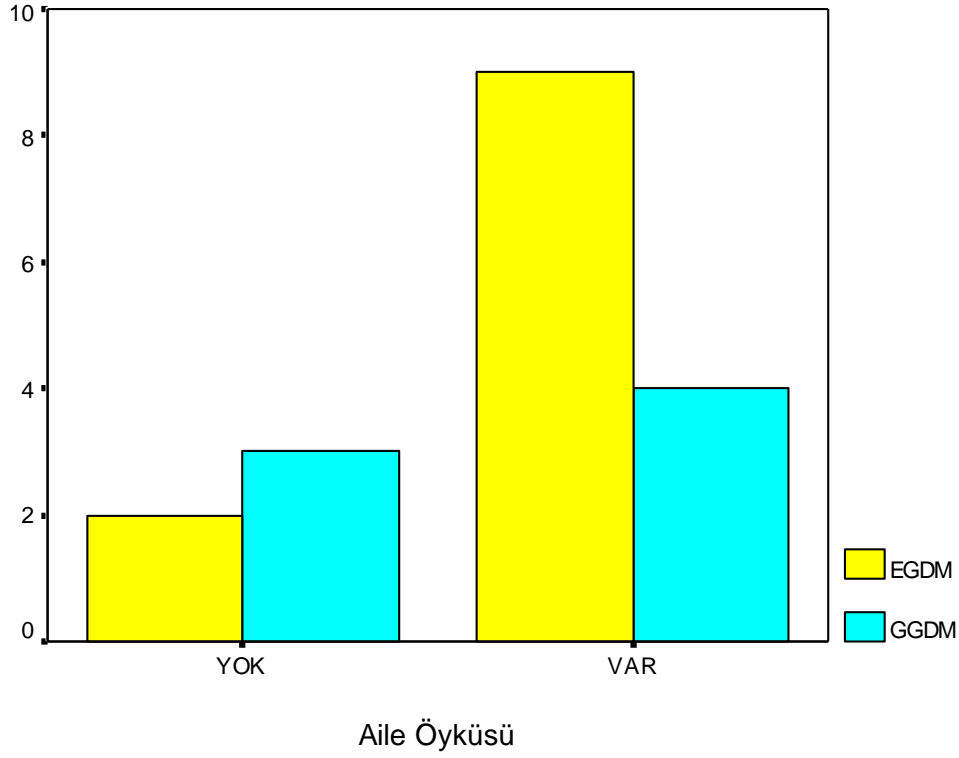
	Normal (n=88)		Erken GDM (n=9)		Geç GDM (n=4)		p
	n	%	n	%	n	%	
Aile öyküsü							
▪ Var	19	21,6	7	77,8	1	25	0,011
▪ Yok	69	78,4	2	22,7	3	75	
Sigara							
▪ Var	14	15,9	2	22,2	0	0	0,59
▪ Yok	74	84,1	7	77,8	4	100	
Eğitim							
▪ İlkokul	5	5,7	0	0	0	0	0,71
▪ Lise	21	23,9	2	22,2	2	50	
▪ Üniversite	62	70,5	7	77,8	2	50	

Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü bulunan 27 gebe vardı (Tablo 2). Bu 27 gebeden 8 tanesi GDM tanısı alan gruptaydı (Şekil 2). Sigara kullanma öyküsü olan 16 gebe vardı. Olguların sadece 5 tanesi ilkokul mezunu iken kalan 96 hastanın 25'i lise 71'i ise üniversite mezunu idi (Tablo 2).



Şekil 2. Olguların aile öyküsü pozitifliği açısından gruplara göre dağılımı.

11-14. gebelik haftalarında GDM tanısı alan gebelerin yaş ortalaması ve gebelik öncesi vücut kitle indeksi ortalaması sırasıyla 32.7 yıl ve 25.7 kg/m<sup>2</sup> iken 24-28. gebelik haftalarında GDM tanısı konulan gebelerin yaş ortalaması ve gebelik öncesi vücut kitle indeksi ortalaması ise sırasıyla 31,5 yıl ve 25,5 kg/m<sup>2</sup> idi. Normal grup ile karşılaştırıldığında hem yaş hem de vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark yoktu.



**Şekil 3.** Olguların aile öyküsü pozitifliği açısından erken ve geç GDM gruplarına göre dağılımı.

Bütün olgular arasında birince derecede akrabalarında diyabet öyküsü bulunan 27 gebe vardı. Bu 27 gebeden 8 (%29.6) tanesi GDM tanısı alan gruptaydı. EGDM grubunda 9 hastanın 7 tanesinde yani %77.7' sinde birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü varken GGDM grubundaki 4 hastanın 1 tanesinin yani %25' inin birinci derecede akrabalarında diyabet aile öyküsü vardı (Şekil 2-3).

## 17 TARTIŞMA ve SONUÇ

Şeker yükleme testi genellikle kolay uygulanan ve hastalar tarafından kabul edilebilen bir testtir. Gestasyonel diyabet için uluslararası tarama programlarının bazılarının kısa özeti şu şekildedir.

Avustralya Gebelik ve Diyabet Derneği (ADIPS-1998) önerisi;

“GDM için evrensel tarama önerilmektedir ancak insidansın düşük olduğu populasyonlar için bu öneride bulunmaya yetecek kanıt olmadığı belirtilmektedir. Bu populasyonlarda selektif taramanın daha uygun olabileceği belirtilmektedir. Tarama gebeliğin 26-28. haftalarında yapılmalıdır” şeklindedir (214).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO-1999) önerisi;

“İlk üç ayda risk değerlendirmesi yapılmalı yüksek risk grubundaki gebeler ilk üç ayda taranmalıdır. Kalan bütün gebeler 24-28. gebelik haftalarında 75 gr OGTT kullanılarak taranmalıdır” şeklindedir (35).

Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG-2001) önerisi;

“Risk değerlendirmesi yapılabilir veya 24-28. gebelik haftaları arasında evrensel tarama yapılabilir. Düşük riskli grup tarama dışında tutulabilir. Tarama 50 gr OGL ve tanısal 100 gr OGTT ile yapılmalıdır” şeklindedir (202).



Kanada Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (SOGC-2002) önerisi:

“50 gr GCT kullanarak düşük riskli gebeler hariç 24-28. gebelik haftalarında tarama yapılabilir. Hiç tarama yapılmaması da kabul edilebilir. Yüksek riskli grupta erken gebelik haftalarında ve 24-28. gebelik haftalarında tarama yapılması konusuna dikkat edilmelidir” şeklindedir (215).

Japon Diyabet Birliği (JDS-2003) önerisi:

“GDM taraması için ilk üç ayda random kan şekeri (eşik değeri 95.4mg/dL alınarak) ölçülmeli ve ikinci trimesterde glukoz yükleme testi yapılmalıdır (eşik değeri olarak 1. saat kan şekeri değeri 140mg/dL alınarak)” şeklindedir (216).

Almanya Diyabet Birliği (DDG) ve Almanya Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (DGGG-2004) önerisi:

“İlk üç ayda risk faktörlerine bakılarak tarama yapılmalıdır. Tarama için sadece 75 gr OGTT ile tek basamaklı tarama veya 50 gr glukoz yükleme testini takiben 75 gr OGTT ile iki basamaklı tarama seçeneklerinin herhangi birisi kullanılabilir” şeklindedir (217).

Uluslararası Diyabet Birliği (IDF-2005) önerisi:

ADA ve WHO önerilerinin bir karışımı gibidir. “Düşük riskli grupta ilk prenatal vizitte plazma glukozu bakılmalıdır (açlık, random veya postprandial olabilir), yüksek riskli gruptakilere ise doğrudan 75 gr OGTT yapılabilir” şeklindedir (218).

Brezilya Diyabet Birliği (BSD-2007) önerisi:

“İki basamaklı tarama önerilmektedir. İlk prenatal muayene ve 24-28. gebelik haftalarında açlık kan şekeri ölçümü (eşik değeri olarak 84.6mg/dL alınarak) yapılarak pozitif gruba WHO-1999 önerisine göre tanısal 75 gr OGTT testi yapılmalıdır” şeklindedir (219).

Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliğinin (ACE-2007) önerisi:

“Bütün gebe kadınlar diyabet açısından taranmalıdır. Yüksek riskli kadınlar 20. gebelik haftasında düşük riskli kadınlar ise 24-28. gebelik haftalarında taranmalıdır. Tarama 1. saat kan şekerinin de ölçüldüğü 75 gr OGTT ile yapılmalıdır” şeklindedir (220).

Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE-2008) önerisi:

Risk faktörü belirlenerek tarama yapılmasını önermektedir. “GDM öyküsü olan kadınlara erken kan glukozu takibi yapılmalı ya da 16-18. gebelik haftalarında 2 saatlik 75 gr OGTT ile tarama yapılmalıdır. Eğer bunlar normal ise 28. gebelik haftasında yeniden tarama yapılmalıdır” şeklindedir (221).

Kanada Diyabet Birliği (CDA-2008) önerisi:

“Bütün gebeler 24-28. gebelik haftalarında taranmalıdır. Çoklu risk faktörü olan gebeler ilk üç ayda taranmalıdır” şeklindedir (222).

Hong Kong Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (2008) önerisi:

“Bütün Asya kökenli gebeler 24-30. gebelik haftalarında taranmalıdır” şeklindedir (223).

Malezya Sağlık Bakanlığı (2009) önerisi:

“Risk faktörü olan bütün gebelere tarama yapılmalıdır. Tarama 24. ve daha sonraki gebelik haftalarında 75 gr OGTT kullanılarak yapılmalıdır. Erken tarama güçlü şüphe varsa ve hekimin talebi durumunda yapılabilir” şeklindedir (224).

Hindistan Gebelikte Diyabet Çalışma Grubu (DIPSI -2010) önerisi:

“Bütün gebelere 75 gr 2 saatlik OGTT kullanarak ilk muayene sırasında tarama yapılmalıdır. ADA tanı kriterleri kullanılarak 24-28. gebelik haftalarında rutin tarama yapılmalıdır” şeklindedir (225, 226).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG -2010) önerisi:

“Yüksek riskli kadınlar aşikar diyabet veya aşikar GDM’yi saptamak için açlık kan glukozu, HbA1c, random kan glukozundan herhangi biri veya hepsi kullanılarak taranmalıdır. Tarama kararına anormal glukoz metabolizmasının yaygınlığına ve populasyonun özelliğine bakılarak karar verilmelidir. 24-28. gebelik haftalarında daha önceden tanı konulmamış bütün gebeler taranmalıdır” şeklindedir (227).

İskoçya Uluslararası Kılavuz Ağı (SIGN-2010) önerisi:

“Bütün gebeler risk faktörlerinin olup olmadığı açısından değerlendirilmelidir. Risk faktörü bulunan bütün kadınlara HbA1c veya açlık kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. GDM taraması hem erken gebelik haftalarında hem de geç gebelik haftalarında yapılabilir” şeklindedir (228).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA-2011) önerisi:

İlk prenatal vizitte standart diyabet tarama programına göre tip 2 diyabet taraması yapılmalıdır. Diyabeti olmayan gebeler tabloda belirtilen eşik değerlere göre 24-28. gebelik haftaları arasında 2 saatlik 75 gr OGTT ile taranmalıdır. GDM’li kadınlara postpartum 6-12. haftalarda tarama yapılmalıdır. GDM öyküsü olan kadınlara hayatları boyunca her üç yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır” şeklindedir (37).

75 gr OGTT için Ocak 2011 yılında ADA tarafından önerilen eşik değerler.

Açlık	92mg/dL (5.1mmol/l)
1. saat	180mg/dL (10.0mmol/l)
2. saat	153mg/dL (8.5mmol/l)

*Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Çalışma Grubunun bu konudaki önerisi:*

2009 yılında yayınladığı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzunda GDM taraması için öneri “fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır” şeklindedir (157).

Gestasyonel diyabet taraması yapılması konusu tüm dünya da tartışılır bir nokta olmaktan çıkmış ve 24-28. gebelik haftalarında evrensel tarama yapılması konusunda bir fikir birliği oluşmuş gibi gözükmektedir. Ancak taramanın nasıl yapılması ve 24-28. gebelik haftaları haricinde ne zaman yapılması gerektiği noktaları hala tartışılmaktadır. GDM taraması için altın standart bir test henüz yoktur. Bütün bu kılavuzlarda GDM taramasının rutin olarak 24-28. gebelik haftaları arasında yapılması önerilmektedir. Ancak bu durumda çoğu GDM tanısı ikinci üç ayda anormal glukoz yükleme testi sonrasında konulacaktır. Bununla birlikte GDM tanısı %10 oranında ilk üç ayda konulabilmektedir. Dünyada ilk üç ayda GDM taraması obezite, GDM öyküsü gibi bazı risk faktörü olan gebelere yapılmaktadır (229, 230). GDM tanısı konduğunda fetusların %20’ye yakınının zaten makrozomik olduğunu rapor eden yayınlar vardır (231).

Erken gebelik haftalarında GDM tanısı koymak ya da yüksek riskli gebeleri ayırt etmek arzu edilen bir hedeftir. Bu hastalarda erken gebelik haftalarında uygulanacak diyet, egzersiz önerileri ve ilaç tedavileri ile gelişecek GDM’yi ve buna bağlı morbiditeyi önlemek mümkün olabilir (232, 233). Goldman ve arkadaşları yaş, parite ve etnik köken özellikleri denk gestasyonel diyabet ve kontrol grupları arasında preterm doğum oranları açısından anlamlı fark bulamamışlar fakat aşikar diyabeti olanlarda komplikasyonların daha belirgin olduğunu tanımlamışlardır. Dahası özellikle gebeliğin ilk ve ikinci üç ayındaki glisemi ile preterm doğum dahil bütün komplikasyonlar ilişkili bulunmuştur (234). Bu yüzden geç gebelik haftalarında gestasyonel diyabet tanısı konmuş pregestasyonel diyabet hastalarında

komplikasyon oranlarının uygun tedaviye rağmen yüksek olması mantıklıdır. Bu hasta grubunda erken tanı ve tedavi komplikasyon oranlarında düşüş sağlayacaktır.

Daha önce belirttiğimiz üzere ilk üç ay HbA1c düzeyleri ile fetal makrozomi arasındaki güçlü bağlantı 120 diyabetik gebeyi içeren bir çalışmada gösterilmiştir ki bu maternal glisemik kontrolün fetal büyümeye etkisinin ilk üç aydan itibaren başladığı anlamına gelmektedir (122). Aşırı besin maddesinin fetusa ne zaman ulaştığının fetus da yağ depolanması açısından önemi vardır. Gebelik öncesi diyabeti olan kadınlarda birinci üç ay kan şekeri düzeyleri üçüncü üç aydaki kan şekeri düzeylerine göre daha güçlü oranda makrozomi prediktörüdür (122). GLUT 1 aracılığı ile glukoz transportunun erken gebelikte programlandığına dair deliller de vardır (213). GDM' li gebelerdeki glukoz metabolizması bozuklukları geç ikinci üç ay ve üçüncü üç ayda incelenmiştir. Erken aşırı besin miktarı substratların plasental transportunu daha önceden programlıyor olabilir. Üçüncü üç ayda iyi bir glisemik kontrol sağlanıyor olmasına rağmen GDM'li anneler istatistiksel olarak anlamlı sayıda iri bebek doğurmaktadırlar (235). Bu durum maternal hipergliseminin fetal hayatın erken evrelerinde olan etkilerinden kaynaklanmaktadır (236). Zayıf glisemik kontrolü yapılmış diyabetik anne fetuslarında 16. gebelik haftasında  $\beta$  hücre kitlesinde artış olduğu ve bu fetusların gebelik boyunca aşırı insülin sekrete ettikleri gösterilmiştir (237). Erken gebelik haftalarında programlanan  $\beta$  hücre kitlesindeki bu artış geç gebelik haftalarında anneye sıkı glisemik kontrol yapılmış olsa dahi persistan fetal hiperinsülinemiye neden olmakta ve bu da aşırı fetal büyüme ile sonuçlanabilmektedir (110).

4151 gebe ile yapılan bir çalışmada %38.7 oranında 24. gebelik haftasından önce GDM tanısı konmuştur. Aynı çalışmada %16.1 gebeye ise 16. gebelik haftasında önce GDM tanısı konmuştur (238). GDM'nin erken gebelik haftalarında %40-66 ya varan oranlarda tespit edilebileceğini bildiren araştırmalar vardır (239, 230).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 101 gebe kadından 13'ü yani %12.8'i GDM tanısı aldı. Bu 13 hastanın 9'una yani tarama yapılan 101 gebenin %8.9'una 11-14. gebelik haftalarında yaptığımız 50 gr OGL sonucunu takiben 100 gr OGTT ile tanı (EGDM) koyduk . Kalan 4 hastaya yani tarama yapılan 101 gebenin ilk üç ayda yapılan tarama sonucunda EGDM tanısı

koyulan 9 gebe haricinde kalan 92 gebenin %4.3'üne rutin 24-28. gebelik haftalarında yine iki basamaklı olarak yapılan tarama ile tanı (GGDM) koyduk. GDM tanısı koyduğumuz 13 hastadan 9'una yani %69,2'sine 11-14. gebelik haftalarında yapılan tarama ile EGDM tanısı koyarken kalan 4 hastaya yani %30.8'ine 24-28. gebelik haftalarında yine iki basamaklı olarak yapılan tarama ile tanı (GGDM) koymuş olduk. Benzer şekilde erken gebelik haftalarında yaptıkları tarama ile bizim çalışmamızda olduğu gibi yüksek oranlarda GDM tanısı koyulabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (239, 230).

Yaptığımız çalışmada üç grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p değeri sırasıyla 0.37 – 0.10 – 0.88 – 0.52 – 0.42 – 0.61 ve 0.33). Bununla birlikte ortalama vücut kitle indeksleri tek tek ele alındığında normal grubun vücut kitle indeksi ortalaması 24.1 kg/m<sup>2</sup>'iken EGDM grubunda vücut kitle indeksi ortalama 25.7 kg/m<sup>2</sup>, GGDM grubunda ise 25.5 kg/m<sup>2</sup>'dir. Yani erken ve geç gebelik haftalarında GDM tanısı koyulan gebelerin vücut kitle indeksleri normal grupla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da obezite sınırı kabul edilen 25 kg/m<sup>2</sup>'yi geçmektedir.

Çalışmamızda birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü bulunan 27 gebe vardı. Bu 27 gebeden 8 (%29.6) tanesi GDM tanısı alan gruptaydı. EGDM grubunda 9 hastanın yedisinde yani %77.7'inde birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü varken GGDM grubundaki 4 hastanın 1'inde yani %25'inin birinci derecede akrabalarında diyabet aile öyküsü vardı. Normal gruptaki 88 hastanın 19'unda yani %21.5'inde birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü vardı. Birinci derecede akrabalarında diyabet öyküsü açısından normal grupla kıyaslandığında hem EGDM, hem de GGDM grubu için fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011).

Bu çalışma ile erken gebelik haftalarında GDM tespitinin büyük oranda yapılabileceği sonucuna vardık. Biz çalışmamızda 11-14. gebelik haftalarında eşik değer 130mg/dL alınarak yapılacak 50 gr glukoz yükleme testini takiben Carpenter ve Coustan (C&C) kriterlerine göre 100 gr OGTT kullanılarak %8,9 oranında GDM tanısı konulabileceğini gösterdik. Dahası 11-14. Gebelik haftaları arasında evrensel tarama yapılan popülasyona 24-28. gebelik

haftalarında tekrar tarama yapıldığında GDM tanısı konulan gebelerin yarısından çoğunun (%69,2) 11-14. gebelik haftalarında tanı aldığını gördük.

GDM göreceli olarak genç kadınlarda hiperglisemi olarak ortaya çıkan metabolik bir bozukluk spektrumudur. GDM li bir çok kadında kronik karakterde anormallikler glukoz düzeylerinde giderek artışa neden olan bir progresyon gösterir ve en sonunda da diyabete ilerler. Bu yüzden GDM gelişmekte olan diyabetin gebelik sırasında tespit edilmesi olarak kabul edilmeli ve genişçe gözden geçirilmelidir. GDM ayrıca diyabeti önleyici yeni stratejilerin ve testlerin geliştirilmesi için önemli bir fırsat sağlamaktadır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarı GDM ile komplike olmaktadır ve GDM giderek önemli bir sağlık problemi haline gelmeye başlamaktadır (17). Yakın zamanda yapılan çalışmalar GDM prevalansında son 20 yıl içinde %10-100 oranları arasında artış olduğunu göstermektedir (12). Daha da önemlisi doğurganlık çağındaki kadınlarda obezite prevalansı arttıkça GDM sayısı da giderek artacaktır. GDM'nin hem anne hem de fetus üzerine kısa ve uzun dönemlerde olumsuz etkileri olduğu aşikardır. Hem anne hem de intrauterin maternal hiperglisemiye maruz kalan fetus etkilendiği için insidanstaki bu artış GDM'yi önemli bir sağlık problemi haline getirmektedir.

GDM'nin bir çok klinik komplikasyonu kan şekeri regüle edildiğinde önlenabilmektedir. Bu erken tarama ve tanıyı önemli hale getirmektedir. Sadece yüksek riskli grubun değil bütün gebelerin erken gebelikte özellikle de ilk üç ayda yapılacak glukoz intoleransı taramasının yapılması gerektiğini söyleyebilmek için bu taramanın faydalarını ortaya koyacak çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte obezitenin ve buna paralel olarak ta tanı konulmamış tip 2 diyabetin tüm dünya da olduğu gibi ülkemizde de giderek artmakta olduğu düşünüldüğünde erken tarama yapılması mantıklı gözükmektedir. ADA 2009 yılında düşük riskli kabul edilecek bazı gebe grubuna GDM taraması yapılmasını önermemekteydi. Çalışmaya başladığımız Aralık 2010 tarihinden sonra Ocak 2011 yılında yayınlanan yeni kılavuzda bütün gebe adayı kadınlara ilk prenatal vizitte asemptomatik erişkinler için standart diyabet tarama programına göre tip 2 diyabet taramasının yapılması önerilmektedir (37).



## Asemptomatik erişkinler için standart diyabet tarama programı.

1. Aşırı kilolu (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) ve aşağıdaki ek risk faktörleri bulunan bütün erişkinler:

- Fiziksel inaktivite
- Birinci derecede diyabetli akrabası olması.
- Yüksek riskli ırk/etnik köken ( Afrikan Amerikan, Latin, Yerli Amerikalılar ve bu gibi..)
- 4080 gr üzerinde çocuk doğurmuş veya GDM tanısı almış olanlar,
- Hipertansiyon ( $\geq 140/90$  mm/Hg veya tansiyon tedavisi alıyor olmak)
- HDL' nin 35 mg/dL altında ve/veya trigliserid düzeyinin 250 mg/dL üzerinde olması,
- Polikistik ovaryan sendromlu kadınlar (PCOS),
- Önceki Hb A1c %5.7 üzerinde olan, IGT veya IFG tanısı almış olan kadınlar,
- İnsülin direnciyle ilgili (obezite, akantosis nigrikans gibi) diğer klinik durumların varlığı,
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü.

2. Birinci maddede bahsedilenlerden hiçbiri yoksa diyabet taramasına 45 yaşında başlanmalıdır.

3. Sonuçlar normale 3 yıl aralarla tarama tekrarlanmalıdır. Başlangıç test sonuçları ve risk durumuna göre tarama daha sık yapılabilir.

Bizim çalışmamız bu öneriyi desteklemekle birlikte Türkiye şartları düşünüldüğünde bütün gebelerin ADA 2011 önerilerinde olduğu gibi asemptomatik erişkinler için standart diyabet tarama programına göre prekonsepsiyonel taranması mümkün gözükmemektedir. 24-28. gebelik haftalarında yapılan tarama ile GDM vakalarını büyük oranda yakalanıyor olabilir ancak önemli sayıda gebe kadın daha erken gebelik haftalarında GDM geliştirmektedir. Bu gebe kadınların taranması için 24-28. gebelik haftalarının beklenmesi tanı ve tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Gestasyonel diyabetin bazı komplikasyonlarının erken tanı ve uygun tedavi ile engellenebildiğine dair güçlü kanıtlar vardır (232). Bu yüzden mümkün olan ilk fırsatta eğer hala yapılmamış ise 11-14. gebelik haftalarında yapılan ikili tarama testi ile birlikte bütün gebe kadınların ADA 2011 önerilerine göre GDM taraması yapılması uygun gibi gözükmektedir.

## 18 ÖZET

**Giriş:** Gebelikte glukoz intoleransı taraması genellikle 24-28. gebelik haftalarında yapılmaktadır. Bu çalışmanın amacı Türk toplumunda 11-14. gebelik haftalarında GDM taramasının uygulanabilirliğini araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Çalışma Aralık 2010 ve Haziran 2011 tarihleri arasında Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 101 gebe ile yapıldı. Hastalara ilk üç ayda 11-14. gebelik haftaları arasında 50 gr OGL testi ve bu test sonucu pozitif olan gebelere de 100 gr tanısal OGTT uygulandı. İlk üç ayda yaptığımız tarama ile sonucu normal olan gebelere 24-28. gebelik haftalarında iki basamaklı GDM taraması yeniden yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil ettiğimiz 101 gebe kadından 13'ü yani %12.8'i GDM tanısı aldı. Bu 13 hastanın 9'una yani %69,2'sine 11-14. gebelik haftalarında yapılan tarama ile EGDM tanısı konulurken kalan 4 hastaya yani %30.8'ine 24-28. gebelik haftalarında yine iki basamaklı olarak yapılan tarama ile tanı (GGDM) konuldu.

**Tartışma:** Bütün dünya da tip 2 diyabet insidansı giderek artmaktadır. Tanı konmamış birçok vaka gebelik sırasında ortaya çıkmaktadır. Biz çalışmamızda ilk üç ayda erken GDM taraması yapıldığı zaman 14. gebelik haftasından önce %69.2 oranında GDM tanısı koyulabileceği sonucuna vardık. Bildiğimiz kadarı ile bizim çalışmamız Türkiyede birinci üç ayda GDM taramasının yapılabilirliğine yönelik ilk çalışmadır. Bütün gebelere ilk üç ayda GDM taraması uygulanmasını önermek için bu taramanın faydalarını gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Sonuç:** Çalışmamız ilk üç ayda GDM taramasının önemli olduğunu desteklemiştir. Bu sebeplerden dolayı 11-14. gebelik haftalarında GDM taramasının yapılması mantıklı gibi gözükmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diyabet, ilk üç ay diyabet taraması, gebelikte diyabet.

## 19 ABSTRACT

**Introduction:** The screening for glucose intolerance is usually performed around 24–28 weeks of gestation. The objective of this study was to investigate the utility of screening procedure for gestational diabetes mellitus in Turkish women during the first (11-14 weeks) trimester of pregnancy.

**Materials and Methods:** The study was conducted with 101 pregnant patients who attempted to the Yeditepe University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between December 2010 and June 2011. A 50 gr oral glucose challenge test (GCT) and if necessary 100 gr OGTT were performed in the first trimester. Subjects that no abnormalities detected during first trimester screening were tested again at 24-28 weeks of gestation.

**Results:** Thirteen patients (%12.8) were diagnosed as GDM. Nine of them (%69.2) were diagnosed in the first trimester and 4 of them (%30.8) were diagnosed in the second trimester.

**Discussion:** The incidence of type 2 diabetes mellitus has been increasing in the world. An enormous amount of subtle diabetic patients are diagnosed during pregnancy with GDM screening. We have found that screening before 14 weeks of pregnancy could detect %69.2 of GDM patients. To the best of our knowledge, this is the first study that investigate the early GDM screening in the Turkish pregnant population. Further studies are needed to clarify GDM screening at first trimester of pregnancy.

**Conclusion:** Our finding suggests the importance of the screening for GDM in the first trimester. It seems logical to screen pregnant women for the GDM screening in the first trimester of their pregnancies.

**Keywords:** Gestational diabetes, screening for glucose intolerance in the first trimester, diabetes in pregnancy.

## 20 KAYNAKLAR

1. Ahmed AM. History of Diabetes Mellitus; Saudi Med J 2002;23(4):373-8.
2. Sanders LJ. From Thebes to Toronto and the 21st century: an incredible journey. Diabetes Spect 2002;15:56-60.
3. Medvei VC. Mediaeval scene. In: Medvei VC, ed. The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day. New York: Parthenon Publishing 1993;46-49.
4. Medvei VC. The 18th century and the beginning of the 19th century. In: Medvei VC. The History of Clinical Endocrinology: A Comprehensive Account of Endocrinology from Earliest Times to the Present Day. New York: Parthenon Publishing 1993:97.
5. Bliss M. Triumph. In: Bliss M. The Discovery of Insulin. Chicago: University of Chicago Press 1982;104-128.
6. Born DM. The Journey and the Dream: A History of the American Diabetes Association. Alexandria, VA: American Diabetes Association 1990;1-14.
7. Mestman JH. Historical notes on diabetes and pregnancy. Endocrinologist 2002;12:224-242.
8. Harley JMG , Montgomery DAD . Management of pregnancy complicated by diabetes Br Med J 1965;14-16.
9. Rivlin MR , Mestman JH , Hall TD, et al. Value of estriol estimations in the management of diabetic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1970;106:875-84.
10. Manning F, Platt L, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. Am J Obstet Gynecol 1980;136:878.
11. Eriksson UJ. Congenital malformations in diabetic animal models: a review. Diabetes Res 1984;1:57-66.
12. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. Diabetes Care 2007;30(suppl 2):141-146.
13. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care 2007;30:2287-2292.
14. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. Diabetes Care 2008;31:1422-1426.

15. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):251-S260.
16. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):225-235.
17. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
18. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes *Diabet Med.* 2004;21:103-113.
19. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070-2076.
20. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2007;198(4):409.
21. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-152.
22. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:543-548.
23. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Associations of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 2006;108:1200-1207.
24. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR Jr, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:921-930.
25. Fung TT, Hu FB, Pereira MA, et al. Whole-grain intake and the risk of type 2 diabetes: a prospective study in men. *Am J Clin Nutr* 2002;76:535-540.
26. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;79:479-486.
27. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2604-2613.

28. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2223-2230.
29. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83:211-214.
30. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-1083.
31. Martin AO, Simpson JL, Ober C, Freinkel N. Frequency of diabetes mellitus in mothers of probands with gestational diabetes: possible maternal influence on the predisposition to gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:471-475.
32. Nohira T, Kim S, Nakai H, Okabe K, Yoneyama K. Recurrence of gestational diabetes mellitus: rates and risk factors from initial GDM and one abnormal GTT value. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;71:75-81.
33. Watanabe RM, Black MH, Xiang AH, Allayee H, Lawrence JM, Buchanan TA. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):134-140.
34. Shaat N, Groop L. Genetics of gestational diabetes mellitus. *Curr Med Chem* 2007;14:569-583.
35. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
36. International Diabetes Federation. <http://www.IDF.org>.
37. American Diabetes Association Standart of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 1, January 2011.
38. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916.
39. Consoli A, Kennedy F, Miles J, Gerich J. Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. *J Clin Invest* 1987;80:1303-1310.
40. Gerich J. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. *Diabetes* 1988;37:1608-1617.
41. Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:1033-1039.

42. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin* 1996;23:1-10.
43. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998;47:1140-1144.
44. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S, Shafrir E. The Placenta in diabetic pregnancy. In: Hod M, Jovanovic L, Di Renzo G, de Leiva A, Langer O. *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. New York: Martin Dunitz 2003:126–149.
45. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1114.
46. Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29:1023-1035.
47. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-356.
48. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diab Care* 2007;30(Suppl 2):112-119.
49. Setji T, Brown A, Feinglos M. Gestational diabetes mellitus. *Clin Diabetes* 2005;23:17–22.
50. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:848-854.
51. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55:792-797.
52. Mauricio D, Corcoy RM, Codina M, et al. Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes shortly after pregnancy. *Diab Nutr Metab* 1992;5:237-241.
53. Weng J, Ekelund M, Lehto M, et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 2002;25:68-71.
54. Kousta E, Ellard S, Allen LI, et al. Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med* 2001;18:683-684.

55. Chen Y, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Ng SC. Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2000;48:29-35.
56. WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D. Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:861-869.
57. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol* 2002;282:522-533.
58. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 2000;49:603-610.
59. Engelgau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S. 1988. *Diabetes Care* 1995;18:1029-1033.
60. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):18-24.
61. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and  $\beta$ -cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1008-1014.
62. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48:1807-1814.
63. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM. Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. Heterogeneity in the number and a novel abnormality in subcellular localization of GLUT4 glucose transporters. *Diabetes* 1993;42:1773-1785.
64. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993;132:879-887.
65. Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LJ, Smith RJ. Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat skeletal muscle in vivo. *J Clin Invest* 1993;91:2020-2030.
66. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.



67. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes* 2008;57:606-613.
68. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med* 2007;13:332-339.
69. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knofler M, Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120-2124.
70. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-1033.
71. Yura S, Sagawa N, Mise H, et al. A positive umbilical venous-arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:926-930.
72. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998;333(pt 3):471-490.
73. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311-320.
74. Saad MJ, Maeda L, Brenelli SL, Carvalho CR, Paiva RS, Velloso LA. Defects in insulin signal transduction in liver and muscle of pregnant rats. *Diabetologia* 1997;40:179-186.
75. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ishizuka T, Friedman JE. Vanadate enhances but does not normalize glucose transport and insulin receptor phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1263-1270.
76. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4678-4684.
77. Um SH, D'Alessio D, Thomas G. Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metab* 2006;3:393-402.
78. Catalano PM, Tzybir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:60-67.
79. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Watanabe RM. What is gestational diabetes? *Diab Care* 2007;30(suppl 2):105-111.

80. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of a single pregnancy in women with prior gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347:227-230.
81. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.
82. Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species, cellular repair, and risk factors in the onset of type 2 diabetes mellitus: review and hypothesis. *Curr. Diabetes Rev* 2006;2:241-259.
83. Knopp R, Bonet B, Zhu X-D. Lipid metabolism in pregnancy. In: Cowett R. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*. New York: Springer 1998:221-258.
84. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:626-637.
85. Knopp R, Paramsothy P. Part 2. Management of diabetic/medical complications in pregnancy: management of hyper/dyslipidmias. In: Kitzmiller J, Jovanovic L, Brown F, Coustan D, Reader D, eds. *Managing Preexisting Diabetes and Pregnancy: Technical Reviews and Consensus Recommendations for Care*. Alexandria: American Diabetes Association 2008:355-374.
86. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006;47:2551-2561.
87. Koletzko B, Larque E, Demmelmair H. Placental transfer of long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA). *J Perinat Med* 2007;35(suppl 1):5-11.
88. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
89. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Arteriosclerosis* 1984;4:407-417.
90. Scifres C, Chen B, Nelson D, Sadovsky Y. The influence of maternal obesity and diabetes on placental lipid trafficking. *J Obstet Gynec* 2008;199:22.
91. Carpenter MW et al. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30:246-250.
92. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin No. 33. Obstet Gynecol* 2002;99:159-167.

93. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
94. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2672-2679.
95. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat* 2009;215:60-68.
96. Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, et al. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia* 2006;49:123-131.
97. Takayama-Hasumi S, Yoshino H, Shimisu M, Minei S, Sanaka M, Omori Y. Insulin-receptor kinase is enhanced in placentas from non- insulin- dependent women with diabetes with large- for- gestational- age babies. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;22:107-116.
98. Wright AD, Nicholson HO, Pollock A, Taylor KG, Betts S. Spontaneous abortion and diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1983;59:295-298.
99. Simpson JL, Mills JL, Holmes LB, Ober CL, Aarons J, Jovanovic L, et al. Low fetal loss rates after ultrason - proved viability in early pregnancy. *JAMA* 1987;258:2555-2557.
100. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *Br Med J* 2002;325:1275-1276.
101. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19:1644-1646.
102. Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of women with diabetes. *J Reprod Med* 1971;7:61-70.
103. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of mother with diabetes occur before the seventh gestational week: implications for treatment. *Diabetes* 1979;28:292-293.
104. Mills JL. Malformations in infants of mother with diabetes. *Teratology* 1982;25:385-394.
105. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of mother with diabetes. *Heart* 2003;89:1217-1220.
106. Milner E, Hare JW, Clotherty JP. Elevated maternal haemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of mother with diabetes. *N Engl J Med* 1981;304:1331-1334.

107. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-1925.
108. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
109. Piper K, Brickwood S, Turnpenny LW, Cameron IT, Ball SG, Wilson DI, et al. Beta cell differentiation during early human pancreas development. *J Endocrinol* 2004;181:11-23.
110. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the mother with diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:640-648.
111. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA. Amniotic fluid insulin at 14 – 20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001;24:1259-1263.
112. Veening MA, van Weissenbruch MM, Heine RJ, Delemarre- van de Waal HA. Beta - cell capacity and insulin sensitivity in prepubertal children born small for gestational age: influence of body size during childhood. *Diabetes* 2003;52:1756-1760.
113. Simmons RA. Developmental origins of beta- cell failure in type 2 diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Pediatr Res* 2007;61:64-67.
114. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better? *Metabolism* 2006;55:339-344.
115. Hay WW. The role of placental – fetal interaction in fetal nutrition. *Semin Perinatol* 1991;15:424-433.
116. Boyd M, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risk, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983;61:715-722.
117. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia: maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 1985;66:158-161.
118. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C - peptide, insulin - like growth factors I and II, and insulin - like growth factor binding protein - 1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:89-97.
119. Metzger BE. Biphasic effect of maternal metabolism on fetal growth: quintessential expression of fuel - mediated teratogenesis. *Diabetes* 1991;40 ( Suppl 2):99-105.

120. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, et al. Use of fetal ultrason to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283.
121. Lauszus FF, Gron PL, Klebe JG. Pregnancies complicated by diabetic proliferative retinopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:814-818.
122. Rey E, Attie C, Bonin A. The effects of first - trimester diabetes control on the incidence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:202-206.
123. Teramo K, Kari MA, Eronen M, Markkanen H, Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47:1695-1703.
124. Woods KA, Camacho - Hübner C, Barter D, Clark AJ, Savage MO. Insulin - like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:39-45.
125. Gluckman PD. The endocrine role of fetal growth in late gestation: the role of insulin - like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1047-1050.
126. Vatten LJ, Nilsen ST, Odegard RA, Romundstad PR, Austgulen R. Insulin - like growth factor I and leptin in umbilical cord plasma and infant birth size at term. *Pediatrics* 2002;109:1131-1135.
127. Byun D, Mohan S, Kim C, Suh K, Yoo M, Lee H, et al. Studies on human pregnancy - induced insulin - like growth factor (IGF) – binding protein - 4 proteases in serum: determination of IGF - II dependency and localization of cleavage site. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:373-381.
128. Lindsay RS, Westgate JA, Beattie J, Pattison NS, Gamble G, Mildenhall LF, et al. Inverse changes in fetal insulin - like growth factor (IGF) - 1 and IGF binding protein - 1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol* 2007;66:322-328.
129. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in women with diabetes: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *Br Med J* 1997;315:279-281.
130. Milley JR, Papacostas JS. Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hindquarters. *Diabetes* 1989;38:597-603.
131. Bradley RJ , Brudenell JM, Nicolaidis KH. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;8:464-468.
132. Teramo KA, Widness JA. Increased fetal plasma and amniotic fluid erythropoietin concentrations: markers of intrauterine hypoxia. *Neonatology* 2009;95:105-116.

133. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549-1555.
134. Hedderon MM, Weiss NS, Sacks DA, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol* 2006;108:1153-1161.
135. Bradley PJ. Conditions recalled to have been associated with weight gain in adulthood. *Appetite* 1985;6:235-241.
136. Gunderson EP, Abrams B. Epidemiology of gestational weight gain and body weight changes after pregnancy. *Epidemiol Rev* 2000;22:261-274.
137. Gunderson EP, Abrams B, Selvin S. The relative importance of gestational gain and maternal characteristics associated with the risk of becoming overweight after pregnancy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:1660-1668.
138. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health* 2005;95:1536-1539.
139. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91:97-102.
140. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
141. IADSPG Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
142. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
143. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Gestational diabetes mellitus guidelines. *Med J Aust* 1998;169:93-97.
144. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003;27(suppl 2):99-105.
145. Lind T, Philips PR. Influence of pregnancy on the 75 gr OGTT: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):8-13.
146. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the

postnatal period. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2008.

147. Clinical Resource Efficiency Support Team, Belfast. Management of diabetes in pregnancy. <http://www.crestni.org.uk>.
148. Cheng LC, Salmon YM. Are the WHO (1980) criteria for the 75 gr oral glucose tolerance test appropriate for pregnant women? *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:645-648.
149. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al.; Brazilian Gestational Diabetes Study Group. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75 gr oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-1155.
150. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1862-1868.
151. Brown CJ, Dawson A, Dodds R, et al. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group. *Diabet Med* 1996;13:43-53.
152. Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-358.
153. Savona-Ventura C. Guidelines for the management of gestational diabetes in Malta. *J Malta College Family Doctors* 2000;18:9-12.
154. O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285.
155. Carpenter M, Coustan D. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-773.
156. Metzger B, Coustan D. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21:161-167.
157. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2009;29-30. [www.turkendokrin.org](http://www.turkendokrin.org).
158. Metzger BE, Freinkel N. Effects of diabetes mellitus on endocrinologic and metabolic adaptations of gestation. *Semin Perinatol* 1978;2(4):309-318.
159. Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):186-190.
160. Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ, Ploug T, Petersen LN, Galbo H. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995;44(9):1010-1020.

161. Devlin JT, Horton ES. Effects of prior high-intensity exercise on glucose metabolism in normal and insulin-resistant men. *Diabetes* 1985;34(10):973-979.
162. Kristiansen S, Hargreaves M, Richter EA. Exercise-induced increase in glucose transport, GLUT-4, and VAMP-2 in plasma membrane from human muscle. *Am J Physiol* 1996;270:197-201.
163. Hargreaves M, Meredith I, Jennings GL. Muscle glycogen and glucose uptake during exercise in humans. *Exp Physiol* 1992;77(4):641-644.
164. Lesser KB, Gruppuso PA, Terry RB, Carpenter MW. Exercise fails to improve postprandial glycemic excursion in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 1996;5(4):211-217.
165. Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate* 1986;50(5):237-258.
166. Artal R, Platt LD, Sperling M, Kammula RK, Jilek J, Nakamura RI. Maternal cardiovascular and metabolic responses in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(2):123-127.
167. Soultanakis HN, Artal R, Wiswell RA. Prolonged exercise in pregnancy: glucose homeostasis, ventilatory and cardiovascular responses. *Semin Perinatol* 1996;20(4):315-327.
168. Brankston GN, Mitchell BF, Ryan EA, Okun NB. Resistance exercise decreases the need for insulin in overweight women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):188-193.
169. Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 1991;40(suppl 2):182-185.
170. Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001;10(1):52-58.
171. Dornhorst A, Rossi M. Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):43-49.
172. Anon. Proceedings of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. October 25–27, 1984, Chicago, Illinois. *Diabetes* 1985;34(suppl 2):1-130.
173. ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):171-173.
174. Dornhorst A, Frost G. The principles of dietary management of gestational diabetes: reflection on current evidence. *J Hum Nutr Diet* 2002;15:145-156.



175. American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S36-S46.
176. Major CA, Henry MJ, De Veciana M, Morgan MA. The effects of carbohydrate restriction in patients with diet-controlled gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;91:600-604.
177. Thomas AM, Gutierrez YM. *Gestational Diabetes Mellitus*. Chicago, IL: American Dietetic association 2005.
178. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* 2003;133:1674-1683.
179. Bo S, Lezo A, Menato G, et al. Gestational hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition* 2005;21:186-191.
180. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Vitamin and mineral deficiencies which may predispose to glucose intolerance of pregnancy. *J Am Coll Nutr*. 1996;15:14-20.
181. Gunton J, Hams G, Hitchman R, McElduff A. Serum chromium does not predict glucose Tolerance in late pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2001;73:99-104.
182. Woods S, Ghodsi V, Engel A, Miller J, James S. Serum chromium and gestational diabetes. *J Am Board Fam Med* 2008;21:153-157.
183. Rasmussen K, Yaktine A. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington DC: National Academies Press 2009.
184. Artal R, Catanzaro RB, Gavard JA, Mostello DJ, Friganza JC. A lifestyle intervention of weight-gain restriction: diet and exercise in obese women with gestational diabetes mellitus. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007;32:596-601.
185. DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstet Gynecol* 2007;110:752-758.
186. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Percentage of carbohydrate and glycemic response to breakfast, lunch, and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991;40:172-174.
187. Sivan E, Homko CJ, Whittaker PG, Reece EA, Chen X, Boden G. Free fatty acids and insulin resistance during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2338-2342.
188. Langer O, Langer N. Is cultural diversity a factor in self monitoring blood glucose in gestational diabetes? *J Assoc Acad Minor Phys* 1995;6:73-7.

189. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis E, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-47.
190. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt, et al. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-1427.
191. Saade G. Gestational diabetes mellitus: a pill or a shot? *Obstet Gynecol* 2005;105:456-457.
192. Taton J, Milicevik Z, Mozejko-Pastewka B, Bernas M, Czech A. How recombinant insulin analogs improve insulin therapy of diabetes mellitus: pathophysiology, clinical practice and recommendations. *Med Sci Monit* 2001;7:848-59.
193. Dolci M, Mori M, Baccetti F. Use of glargine insulin before and during pregnancy in a woman with type 1 diabetes and Addison's disease. *Diabetes Care* 2005;28:2084-5.
194. Devlin JT, Hothersall L, Wilkis JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care* 2002;25:1095-6.
195. Jovanovic L. The use of oral agents during pregnancy to treat gestational diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2001;1:69-70.
196. Elliot BD, Schenker S, Langer O, Johnson RF, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:653-60.
197. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis E, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
198. Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18(11):1446-1451.
199. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;17:2858-64.
200. Simmons D, Walters B, Rowan JA, McIntyre HD. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med J Aust* 2004;180:462-4.
201. Landon M, Durnwald C. Glyburide: the new alternative for treating gestational diabetes? *Am J Obstetrics Gynecol* 2005;193:1-2.
202. Practice Bulletin ACOG. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.

203. Kjos S, Henry O, Montoro M, et al. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:611-615.
204. Practice Bulletin ACOG. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.
205. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2003;26(suppl 1):103-105.
206. Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *J Physiol* 2005;565:3-8.
207. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006;88:234-243.
208. Von Kries R, Toschke A, Koletzko B, Slikker W. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol* 2002;156:954-996.
209. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:199-203.
210. Ogland B, Vatten LJ, Romundstad PR, Nilsen ST, Forman MR Pubertal anthropometry in sons and daughters of women with preeclamptic or normotensive pregnancies. *Arch Dis Child* 2009;94:855-859.
211. Perry IJ, Lumey LH. In: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press 2004:345.
212. Pettitt DJ, Knowler WC. Diabetes and obesity in the Pima Indians: a crossgenerational vicious cycle. *J Obesity Weight Regul* 1988;7:61-65.
213. Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:695-701.
214. Hoffman L, Nolan C, Wilson JD et al. Gestational diabetes mellitus—management guidelines. The Australasian Diabetes in Pregnancy Society. *The Medical Journal of Australia* 1998 Jul 20;169(2): 93-97.
215. Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L et al. Screening for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24(11):894-912.
216. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, et al. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:47-53.

217. Schäfer-Graf UM. Management of pregnancies with gestational diabetes based solely on maternal glycemia versus glycemia plus fetal growth. <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/schaefer-graf-ute-m-2004-02-19>.
218. International Diabetes Federation. Global guideline of Type 2 Diabetes. <http://www.IDF.org/Global-guideline> 2005.
219. Gestational Diabetes Mellitus. Diagnosis, treatment and postgestational follow-up. *Int J Atheroscler* 2007;2:91-150.
220. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus: screening and diagnosis. *Endocr Prac* 2007;13 (Suppl 1):10-12.
221. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period: [www.nice.org.uk/Guidance/CG63](http://www.nice.org.uk/Guidance/CG63) 2008.
222. Canadian Diabetes Association. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada 2008. <http://www.diabetes.ca/files/cpg2008.pdf>.
223. Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines for the management of gestational diabetes mellitus part 1 – screening and diagnosis 2008.
224. Malaysian Endocrine and Metabolic Society. Management of type 2 diabetes mellitus. 4th ed 2009.
225. Seshiah V, Das AK, Balaji V et al. Gestational diabetes mellitus–guidelines. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2006 Aug; 54:622–628.
226. Seshiah V. DIPSI guidelines – Kolkata declaration fifth national conference of diabetes in pregnancy study group, India. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2010;58:329-330.
227. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010 Mar; 33(3):676-682.
228. Waugh N, Pearson D, Royle P. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and Controversy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;553-571.
229. Most OL, Kim JH, Arslan AA, Klauser C. Maternal and neonatal outcomes in early glucose tolerance testing in an obstetric population in New York City. *J Perinat Med* 2009;37(2):114-7.

230. Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA. Early gestational glucose screening and gestational diabetes. *J Reprod Med* 1996;41(September (9)):675-9.
231. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003 Jan; 26(1):193-198.
232. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109(July (1)):41-4.
233. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GA, Mottola MF. Exercise in the prevention and treatment of maternal-fetal disease: a review of the literature. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(December (6)):661-74.
234. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros Jr. RK. Obstetrics complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):79–82.
235. Balaji V, Balaji M. S, Seshiah V, Mukundan S, Datta M, Maternal glycemia and neonates birth weight in AsianIndian, *Diabetes Res. Clin. Pract* 73 (2) (2006) 223-224.
236. T.A. Buchanan, J.L. Kitzmiller, Metabolic interactions of diabetes and pregnancy, *Annu. Rev. Med* 45 (1994) 245-260.
237. H. Reiher, K. Fuhrmann, S. Noack, K.P. Woltanski, E. Jutzi, H. Hahn von Dorsche, H.J. Hahn, Age dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and non-diabetic patients, *Diabetes Care* 1983;446.
238. V. Seshiah, V. Balaji, Madhuri S. Balaji, A. Paneerselvam, T. Arthi, M. Thamizharasi, Manjula Datta, Gestational diabetes mellitus manifests in all trimesters of pregnancy, *Diabetes Research and Clinical Practice* 77 (2007) 482–484.
239. D.M. Super, S.C. Edelberg, E.H. Philipson, R.H. Hertz, S.C. Kalhan, Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy, *Diabetes Care* 1991;288-294.