

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

**RİSK GRUBUNDAKİ GEBELERDE GESTASYONEL
DİYABETES MELLİTUS'U SAPTAMADA TEK AŞAMALI 75
GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN
KULLANILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Ömer Orçun KOÇAK

İSTANBUL – 2006

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

**RİSK GRUBUNDAKİ GEBELERDE GESTASYONEL
DİYABETES MELLİTUS'U SAPTAMADA TEK AŞAMALI 75
GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN
KULLANILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Ömer Orçun KOÇAK

Destekleyen kurum: T.C. İstanbul Üniversitesi
Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Proje No: T-731/13092005

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Genel Bilgiler	3
Gebelik ve diyabet	3
Gebelikte aşikar diyabetin tanısı ve pregestasyonel diyabet	8
Gebelikte karbonhidrat metabolizması	10
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	13
Gebelikte hormonların metabolik etkileri	15
Gebelikte insülin direncinin tayin edilmesi	17
Gestasyonel Diyabetin patofizyolojisi	19
Gestasyonel diyabette obstetrik ve perinatal sorunlar	22
Diyabette perinatal mortalite	30
Gebeliğin diyabete etkileri	32
Diyabetik anne bebeğinin sorunları	33
Gebelik sonrası dönem	35
Gestasyonel diyabette tarama	36
Gestasyonel diyabetin tanısının konulması	39
Materyal ve Metod	45
Bulgular	49
Tartışma	57
Sonuçlar	61
Özet	62
İngilizce Özet (Abstract)	63
Kısaltmalar	64
Kaynaklar	65

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Gebelikte fark edilen diyabetin birçok obstetrik sorunla birlikte seyrettiğinin fark edilmesinden bu yana yaklaşık elli iki yıldır gebelikteki glukoz intoleransı üzerine pek çok araştırma yapılmış, ancak Gestasyonel Diyabetin tarama, tanı ve tedavisi üzerine ne yazık ki bir görüş birliği sağlanamamıştır. Gerek gebelik süresince, gerekse doğum sonrası dönemde hem anne, hem de bebeği açısından birçok soruna neden olan Gestasyonel Diyabet; basit bir doğum hekimliği sorunu olmaktan çıkıp, bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla Gestasyonel Diyabetin etkili ve ekonomik bir şekilde tanınması hem mevcut gebelik hem de sonraki gebelikler için, hem de doğacak bebeğin sahip olacağı olası risklerin yönetimi ve engellenmesi açısından son derece önemlidir.

Pek çok alanda olduğu gibi, sağlık açısından da “gelişmekte olan” ülkemizde konuyla ilgili epidemiyolojik ve klinik çalışmalara hararetle ihtiyaç vardır. Yaptığımız çalışma bu çabamızın bir ürünüdür.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğindeki, bana mesleğimi öğreten değerli öğretim üyelerine, kıdemli asistan büyüklerime ve ebelere teşekkürü bir borç bilirim. Bu çalışmanın oluşumunda ve ilerlemesinde katkılarından ötürü Sayın Prof. Dr. Seyfettin Uludağ' a, karmaşık istatistik hesaplamalarda yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Günay Can' a, her türlü sorunumda bana destek olan Sayın Semra Ertan ebe hanıma ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Ömer Orçun Koçak

Ekim 2006

Ataköy

GİRİŞ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), “ gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz toleransının bozulması ” olarak tanımlanır (1,2,3,4). Tanımlamadaki ortak görüşe karşın, GDM için tarama, tanı, takip ve tedavide bir fikir birliği bulunmamaktadır.

GDM gebelikte rastlanan en sık metabolik bozukluk olup, tüm gebeliklerin ortalama % 3–7 ‘sinde gözlenir (3). Ancak bu sıklık; ırk, etnik grup, yaş, doğum sayısı, obezite ve tanıda kullanılan kritere göre değişim göstermektedir. Gebelikte anne ve fütüste morbidite ve perinatal mortaliteyi önemli derecede arttıran nedenler arasında ön sıralarda yer almaktadır. İnsülinin 1922’de keşfinden önce % 45 düzeyinde olan maternal mortalite, insülinin kullanıma girmesiyle % 2’ ye gerilemiştir (4). Diğer taraftan perinatal mortalite, 1960’lı yıllarda % 4–5 iken, günümüzde fetal iyilik halini belirleyen yöntemlerin gelişmesi, doğum öncesi tarama ve uygun tedaviler ile normal gebelerdeki düzeylere çekilmiştir (5). GDM tanınması gereken bir metabolik bozukluktur. Çünkü GDM’ li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat yükselmiştir (6).

GDM’ nin tanınması, anne ve fetus açısından yarattığı sorunların uygun tedavi ile önlenilebilir olması nedeniyle doğum öncesi takipte standart hale getirilmiştir (6), Tarama için kullanılan glukoz tolerans testlerinin duyarlılığı, özgünlüğü, tekrar edilebilirliği, gebeler için fizyolojik olmamaları ve maliyet-yarar hesabı hep tartışma konusu olmuş ve bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır (1,2,4,7).

GDM için dünyada en yaygın tarama testi olarak kullanılan 50 gr, bir saatlik glukoz testinin alınan eşik değerlere göre GDM’ yi yakalamadaki duyarlılığı %60–80 arasındadır (8). Esasen birim fiyatı çok yüksek olmayan bu testin, tüm gebelere yapıldığı göz önüne alınırsa; toplam maliyetin, bu duyarlılıkta bir test için çok da düşük olmadığı görülmektedir (1). Diğer taraftan bu maliyete tanısal test olan 100gr OGTT’ nin maliyeti de eklenmelidir.

Son yıllarda GDM taramasında tüm gebeler yerine, risk faktörü taşıyan gebelerde “*Seçici Tarama*”nın yapılması öngörülmektedir. Bu sayede tıbbi harcamaların azalacağı düşünülmektedir. GDM tanısında kullanılan iki aşamalı testin maliyeti, gebede yarattığı gerginlik ve yan etkileri düşünüldüğünde, tek aşamalı 75 gr OGTT, iki aşamalı teste göre

daha kolay uygulanabilir bir test olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu testin de duyarlığı konusunda tartışmalar bulunmaktadır (8).

GDM zerine birçok araştırması olan Dr. Coustan, GDM var mıdır, yok mudur tartışması yerine bozulmuş karbonhidrat metabolizmasına odaklanmanın daha doğru olacağını ileri sürmektedir (6). Gerek gebelik süresince, gerekse doğum sonrası dönemde anne ve ftsteki komplikasyonlar glukoza tahammlszliğn sonuçlarıdır. Bunun da altında yatan ana nedenin dokularda gelişen insülin direncinin olduğu bilinmektedir (9). Dolayısıyla, insülin direncinin saptanması tarama ya da tanı da yol gösterici olabilecektir.

Tarama ve tanıda iki aşamalı test yöntemi yerine, risk faktörlerine göre, tek aşamalı, 75 gr OGTT kullanıldığında maliyetin yaklaşık % 25 azaltılabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda GDM' u tarama ve tanıda tek aşamalı 75 gr OGTT kullanarak, risk faktörlerine göre "seçici tarama"nın duyarlılığını ve zgnliğn araştırmayı amaçladık. Bu amaçla insülin direncini saptamaya yönelik, insülin direncinin dolaylı göstergesi olan HOMA (Homeostasis Model of Assesment) 'nın GDM olan kadınlardaki düzeyleri araştırılarak tek aşamalı 75 gr OGTT' nin GDM yakalamadaki duyarlığına katkısı araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır. Hastalık tam olarak yerleştiği zaman açlık hiperglisemisi tabloya hâkim olur. Ancak hastalık daha erken dönemlerde, açlık hiperglisemisi henüz ortaya çıkmadan, glikoza tahammülsüzlüğün saptanması ile ortaya konabilir (12).

Tarihi pencereden bakıldığında, 1900'lü yılların başında diyabetik kadınlar ya infertildiler ya da etkin bir tedavi henüz mevcut olmadığı için gebelikleri pek çok sorunla son buluyordu.1930'larda fetal makrozomi ve intrapartum ani ölümler fark edildi ve sezaryen ameliyatlarında bir artış oldu. 1949'da White ve arkadaşları annedeki diyabetin seyri ile orantılı olarak fetal riski ortaya koydu ve bu bilgiler doğum hekimlerine diyabetik gebelerin doğum zamanlaması konusunda ve perinatal fetal kayıpların azaltılmasında yardımcı oldu.1950'lerde "gestasyonel diyabet" terimi doğumdan sonra düzelen geçici bir durumu ifade ediyordu. 1960'larda ise O'Sullivan gebelikteki glukoz intoleransı derecesinin gebelik sonrası diyabet gelişme riski ile bağlantılı olduğunu ortaya koydu (4) ve gebelikte oral glukoz yükleme testi ile bu glukoz tahammülsüzlüğün tanısının konulabileceğini ileri sürdü (4).

Diyabetes mellitusun en çok kabul gören tanımlama ve sınıflaması 1979 yılında NDDG (National Diabetes Data Group) tarafından yapıldıktan sonra (13) ,1995' ve arkasından 2003'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) işbirliği ile Uzmanlar Komitesi, tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve son halini almıştır (Tablo – B1) (14).

Tablo – B1 : Diyabetes Mellitusun Etkenlere göre Sınıflaması

- I. **Tip I DM** (β -Hücre harabiyeti ve sıklıkla mutlak insülin yetmezliğine neden olur).
 - A. İmmün aracılı
 - B. Nedeni belli olmayan
- II. **Tip II DM** (İnsülin yetmezliğinden insülin salgı kusuruna kadar değişen bir yelpazede olan insülin direnci)
- III. **Diğer özel tipler**

- A. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler
 - 1. Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3)
 - 2. Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)
 - 3. Kromozom 20, HNF-4 α (MODY1)
 - 4. Mitokondriyal DNA
- B. İnsülinin etki mekanizmasındaki genetik nedenler
 - 1. Type A insulin rezistansı
 - 2. Leprechaunism
 - 3. Rabson-Mendenhall sendromu
 - 4. Lipoatrophic diabetes
- C. Pankreasın salgısal (Ekzokrin) hastalıkları
 - 1. Pankreatit
 - 2. Travma / pankreatektomi
 - 3. Neoplazi
 - 4. Kistik fibrozis
 - 5. Hemokromatozis
 - 6. Fibrokalkülöz pankreatopati
- D. Endokrinopatiler
 - 1. Akromegali
 - 2. Cushing sendromu
 - 3. Glucagonoma
 - 4. Feokromasitoma
 - 5. Hipertiroidi
 - 6. Somatostatinoma
 - 7. Aldosteronoma
- E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM
 - 1. Vacor
 - 2. Pentamidin
 - 3. Nikotik asit
 - 4. Glukokortikoidler
 - 5. Tiroid hormonu
 - 6. Diazoksid
 - 7. β – adrenerjik agonistler
 - 8. Tiazidler
 - 9. Dilantin
 - 10. α – Interferon
- F. Enfeksiyonlar
 - 1. Konjenital Rubella
 - 2. Sitomegalo virus
- G. İmmün aracılı diyabetsin nadir şekilleri
 - 1. “Stiff-man” sendromu
 - 2. Anti-insulin reseptör antikorları
- H. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar
 - 1. Down sendromu
 - 2. Klinefelter sendromu

3. Turner sendromu
4. Wolfram sendromu
5. Friedreich ataksisi
6. Huntington koresi
7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
8. Miyotonik distrofi
9. Porfiri
10. Prader-Willi sendromu

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

I. Tip 1 Diyabetes Mellitus : İnsülin- bağımlı DM (IDDM) , Hücresel aracılı, otoimmün pankreas β -hücre harabiyeti ile seyreder. β - hücrelerine karşı dolaşımda bazı antikörler bulunur. (15).(Adacık otoantikörleri (Islet Cell Autoantibody-ICAs), İnsülin otoantikörleri (IAAs), Glutamik asit Dekarboksilaz otoantikörleri (GAD65),Tirozin fosfataz otoantikörleri (IA-2, IA-2 β) hastaların %80-90'ında gösterilmiştir. Ayrıca genetik araştırmalarda 6. kromozomda HLA DQ A,B ve DR B genlerinde hastalığa eğilim yaratan alleller tariflenmiştir. Ani neden olduğu sorun ketoasidozdur. DM' un yaklaşık % 5 – 10 'unu kapsar.

II. Tip 2 Diyabetes Mellitus : İnsüline bağımlı olmayan tip (NIDDM) ,dokularda insülin direnci ile seyreder. Genellikle şişmandırlar ve genetik yatkınlıkları vardır. Sıkça orta yaş sonrası görülmesine karşın sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile daha erken yaşlarda görülme eğilimindedir. Ani neden olduğu sorun hiperozmolar komadır.

III. Diğer Grup : Bu grup nadir görülen ,diyabetle sonuçlanan pek çok durumu kapsar.(β Hücre işlevindeki genetik sorunlar, insülin etki yollarındaki genetik sorunlar, enzimsel pankreas hastalıkları (pankreatit, habaset,kistik fibroz, hemokromatoz gibi), endokrinopatiler (Cushing sendromu, akromegali, glukagonoma, feokromasitoma gibi),kimyasal etkenlerin yarattığı β -hücre hasarları ,infeksiyonlar, bazı sendromlara eşlik eden DM)

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus : Gebelik sırasında ilk kez ortaya çıkan yada fark edilen glukoz tahamülsüzlüğüdür. GDM, genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet, Pregestasyonel Diyabetes Mellitus'

dur.(PGDM).Gebelik bittikten 6 hafta yada daha sonra tekrar OGTT ile değerlendirme yapılır ve hasta tekrar sınıflandırılır. Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. (Sıklık farklı etnik gruplarda %1-14 arası değişir.) Bunun % 90'ını GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. (Hastalığın süresi, hastanın yaşı ve damarsal sorunların varlığına göre 1974 yılında Priscilla White diyabetli gebeleri sınıflamıştır.(Tablo B2) Bu sınıflama 1986 yılında ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) tarafından gözden geçirilmiştir. (Tablo – B3)

Tablo – B2 : Diyabetik Gebelerde White Sınıflaması :

Sınıf	Fetal Sağkalım (%)
A- Anormal glikoz tolerans testi. Asemptomatik.	100
B- Erişkinlerde başlayan (> 20 yaş) ve kısa süreli (<10 yıl), vasküler lezyonlar yok.	67
C- Erken başlayan (10 -19 yaş) veya uzun süreli (10-19 yıl), vasküler lezyonlar yok.	48
D- 10 yaş altında başlayan veya çok uzun süreli (>20 yıl) veya minimal vasküler hastalık belirtisi (background retinopati yada bacak damarlarında kalsifikasyon yada hipertansiyon)	32
E- Pelvik arterlerde kalsifikasyon	13
F- Nefropati (proteüni > 500 mg / gün)	3
R- Proliferatif retinopati veya vitreus hemorajisi	
RF- Renal hastalık ve retinopati	
H- Aterosklerotik kalp hastalığı	
T- Renal transplantasyondan sonraki gebelik	

Tablo B3: ACOG – Gebelikte Diyabetin sınıflandırılması

Diabetik Gebe				
Class	Başlangıç Yaşı	Süre	Vaskülopati	Tedavi
A	-	-	-	Diyet
B	<20	<10 yıl	-	İnsülin
C	10-19	10-19	-	İnsülin
D	<10 veya >20	>20	Benign retinopati	İnsülin
F	-	-	Nefropati	İnsülin
R	-	-	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	-	-	Kalp hastalığı	İnsülin

Gebelik Diabeti			
Class	Açlık Kan Şekeri	Süre	Postprandial Kan Şekeri
A-1	<105 mg/dl	ve	<120 mg/dl
A-2	>105 mg/dl	ve/veya	>120 mg/dl

Sınıf A diyabetikler OGTT' si bozuk ancak açlık ve yemek sonrası plazma glukoz değerleri normal veya normale yakın olan hastalardır. Bazı araştırmacılar açlık glukoz düzeylerine dayanarak bu sınıfın bir de alt sınıflandırmasını yaptılar. A1 <105 mg/dl, A2 >105 mg/dl (16). Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların ortalama % 15'inde açlık glukoz seviyeleri yüksektir (17). White Sınıflamasındaki B-H grupları arası hastalar, pregestasyonel diyabet tanısı alan gebelerdir. Sınıf D,F,R'de damarsal hastalığın artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Sınıf A ve C arasında makrozomi, D ve R arasında intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayba daha yüksek oranda rastlanır. Tip 1 ve tip 2 pregestasyonel diyabet genelde gebelikte erken ve geç sorunlarla birlikte ve pek çok neonatal metabolik sorunlara yol açar. Gestasyonel Diyabetes Mellitus ise gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal (Genelde 24. gebelik haftasından sonra) ve neonatal metabolik sorunlara yol açar.

Tablo – B4 : Glukoz denge bozuklukları, etiyolojik tipleri ve evreleri

Evreler	Normoglisemi	Hiperglisemi	
Tipler	Normal glukoz dengesi	Bozulmuş glukoz toeransı veya Bozulmuş açlık glukozu	Diyabetes Mellitus İnsülin Gerektirmeyen Kontrol için İnsülin Yaşam için İnsülin gerektiren
Tip I DM	←-----		-----→
Tip II DM	←-----		-----→
Diğer özel tipler	←-----		-----→
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	←-----		-----→

Gebelikte aşikar diyabetin (Pregestasyonel diyabetes mellitus) tanısı

Belirgin glukoz tahammülsüzlüğü olan; hiperglisemi, glukozüri, poliürü, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidozun varlığında, ya da herhangi bir zamanda bakılan venöz kanda glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi aşıyorsa tanıyı koymak zor değildir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda, gebelikte tanı zorlaşabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1999'da aşikâr diyabet için açlık glukozunun eşik değerini 126 mg/dl olarak değiştirmiştir. (Bu eşik değerin üzerinde retinopati riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir) (18).

Sheffield ve arkadaşlarının diyabetik kadınlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 24 haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınlardaki gebelik seyirlerinin White Sınıf B ile FR arasındaki kadınlara çok benzer olduğunu ortaya koyması (19) ile erken gebelik dönemindeki açlık hiperglisemisinin GDM'dan çok aşikar diyabete bağlı geliştiğini düşündürmektedir.

Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM)

Tip I ve Tip II DM' un görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikte gözlenen DM' un % 90'ı GDM' dur. Kalan %10 PGDM' dur. Bunların da %8'i Tip II DM, % 2 Tip I DM' dur. Müzmin bir metabolik hastalık olduğundan, kronik hipertansiyon, nefropati, retinopati gibi uzun dönem sorunlar hem gebeliğin hem de hastalığın seyrini kötü etkiler.

Kronik hipertansiyon süper empoze preeklampsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Mikroalbuminüri artmış preeklampsi ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur (20). Ayrıca gebelikte nefrotik sendroma ilerleyebilir ve oluşan böbrek hasarı preterm doğuma ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği ise diyaliz yapılsa da kötü seyirlidir. Bu grupta gebelik öncesi değerlendirme ve tedavi ile erken gebelik sorunları azaltılabilmektedir (21).

Pregestasyonel DM' da embriyo konsepsiyon anından itibaren annedeki metabolik ortamdan etkilenmekte, annedeki metabolik yakıtların yol açtığı teratogenez sonucu erken gebelik kayıpları, konjenital malformasyonlar hatta bebeğin ileriki hayatında diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve obezite açısından risk oluşabilmektedir.

Gebeliğin ikinci yarısından sonra gelişen en sık maternal komplikasyon gebeliğin tetiklediği hipertansiyondur ve maternal ve perinatal morbiditenin önemli bir nedenidir. PGDM'de kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü çok önemlidir. Diyabetiklerde sıkı glukoz kontrolünün DM' un uzun dönem komplikasyonlarına etkisini araştıran Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)) tarafından yapılan bir klinik çalışmada Tip I DM'lu alt gruptan gebe kalanlar olunca sıkı glukoz kontrolü yapılan ve konvansiyonel tedavi verilen iki grup randomize edilip karşılaştırılmış. Sonuçta sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta konjenital malformasyonlar ve erken gebelik kayıplarının, toplumla aynı oranlarda, insülin tedavisi alan gruba göre daha az görüldüğü izlenmiştir (22). Ancak gebeliğin ilerleyen dönemleri için iki grup arasında anne ve yenidoğan sorunlarının farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip II DM' lu hastalar için benzer bir araştırma yapan İngiltere Diyabet Koruma Çalışma Grubu (The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (UKPDS)) ilk üç aydaki gebelik sorunlarının glisemi kontrolü ile sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir (23).

Gebeliğin ikinci yarısındaki sorunlardan en önemlisi preeklampsidir (24). Preeklampsi DM'lu gebelerde daha sık izlenmektedir ve anne ve fetus kaybının önemli bir nedenidir. Tedavisi gebeliğin sonlandırılması olduğundan erken doğum sıklığı ve buna bağlı yenidoğan sorunlarını beraberinde getirir. Hatta gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun, insülin direncinin gebelikteki klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır (25)

Tablo – B5 : Pregestasyonel DM' un Anne ve Fetusta yarattığı sorunlar

İlk Trimester (Pregestasyonel DM)

Spontan Abortus
Konjenital malformasyonlar
Ketoasidoz
Hipoglisemi

İkinci ve Üçüncü Trimester (Pregestasyonel DM ve GDM)

Ketoasidoz
Hipoglisemi
Albuminüri, Nefrotik Sendrom
Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon
Preeklampsi
Polihidramniyos
Preterm doğum
LGA, SGA
Ani fetal kayıplar
İntrauterin gelişme geriliği
Makrozomi
Artmış sezaryenle doğum

Neonatal komplikasyonlar

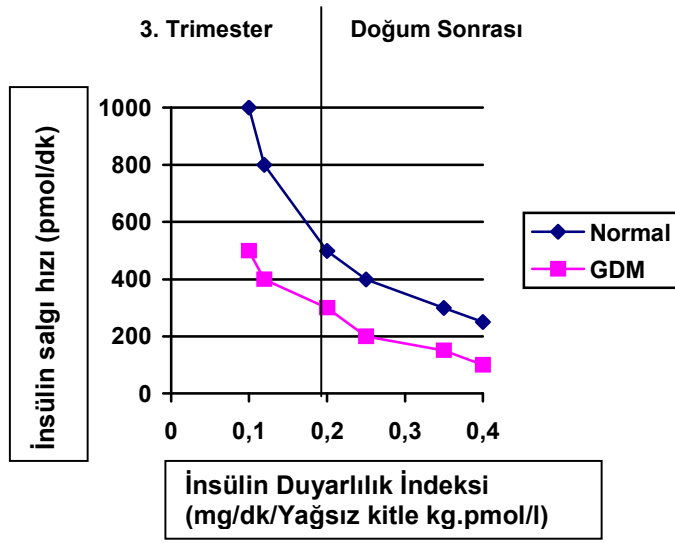
Makrozomi, LGA
Gelişme Geriliği, SGA
Preterm doğum
Konjenital malformasyonlar
Respiratuar distres sendromu (RDS)
Hipoglisemi
Yeni doğan sarılığı
Polisitemi
Hipokalsemi

Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, gelişen fetüse yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. GDM' u patofizyolojisini açıklarken iki husus çok önemlidir. Birincisi, normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son üç ayda en yüksek noktaya ulaşan, Tip II DM' lu hastalardakine benzer tarzdaki *insülin*

direncidir. İkinci önemli husus ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas β -hücrelerinden insülin salgılanmasının artışıdır. (Şekil – B1). Sonuç olarak gebelikte dolaşan kandaki glukoz düzeyinin değişimi, insülin duyarlılığındaki büyük değişimle kıyaslandığında çok küçüktür. Bunun nedeni normal gebelikteki glukoz düzenlenmesini de açıklayan β -hücresinin uyum kabiliyetidir.

Grafik B1 : Normal ve GDM’u olan kadınlarda İnsülin duyarlılığı ve salgılanma hızının ilişkisi



İlk üç ayda depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetüsün ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk üç ayda glukozun çevre dokularda kullanımının artması nedeniyle açlık kan glukoz seviyesi daha düşüktür. Bu düşme ortalama 15 mg/dl kadardır. Beslenme sonrası glukoz düzeyleri ise daha uzun süre yüksek kalır. Bunun nedeni insüline karşı çevre dokulardaki direncin artmasıdır. İlk üç ayda glikoneogenez artar. Bu evre annedeki protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir evredir. Gebeliğin ikinci yarısında yıkım dönemi gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan hPL (human plasental laktojen), plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetüse saklanır. İnsülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, kortizon ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu

hormonlar, gebeliğin diyabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde azalma yoktur. İnsülin direnci muhtemelen reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (26). Normal gebelikte son üç ayda insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir. (27). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizon miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (28).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile tam doygunluğa ulaşincaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin ise plasentadan fetüse geçememektedir. Placenta, besinlerin anneden fetüse aktarılmasında çok önemli rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek annedeki metabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır. Human koryonik somatomotropin (HCS), placenta tarafından sentezlenen esas polipeptittir. Gebelik sırasında annede insülin salgısına yol açarak fetüse glukoz alınması işlemini ayarlar. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit transferi sağlayan lipolizi stimüle etmektedir (29).

Özetleyecek olursak;

- 1- Gebelikte endokrin pankreasın işlevsel durumu değişmiştir.
- 2- Pankreas Langerhans adacık hormonları Glukagon/İnsülin oranı değişmiştir.
- 3- Plasental hormonlar insülinin etkisini önleyici yöndedir.
- 4- Çevre dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
- 5- İnsülin karşıtı hormonların etkileriyle insülin salgısı azalmıştır.
- 6- Hedef organların insülin reseptörlerinde azalma vardır.
- 7-Proinsülin salgısı artmıştır.

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbohidrat metabolizmasını etkileyen ve Gestasyonel Diyabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Plasenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır. Diyabetik annelerde ise anne diyabetinin ağırlığı ile paralel olarak fetus karaciğerinde glikojen ve trigliserid toplanması tespit edilmektedir. Buda ileriki yaşamında çocuğu metabolik bozukluğa iten önemli bir faktördür (nongenetik transmisyon).

Gestasyonel Diyabet

GDM bir hiperglisemi şeklidir. Genel olarak, normal glukoz dengesinin sağlanmasında doku gereksinimlerini karşılayacak insülin arzının uyumsuz olmasından kaynaklanır. Çalışmalar gösteriyor ki özellikle gebeliğin son evresinde insülin gereksinimi giderek artmakta ve bu normal ve GDM 'lu gebelerde çok da farklı olmamakta, ancak farkı yaratan GDM' lu gebelerde hem besinlere insülin yanıtının, hem de dokuların insüline yanıtı daha az olmasıdır (30). Bunun muhtemel nedeni de β - hücre disfonksiyonu olabilir. Gebeliğin dışında, beta hücre disfonksiyonunu açıklayan 3 temel yaklaşım bulunmaktadır : 1) Otoimmün , 2) Monogenik , 3) İnsülin direnci zemininde olan β - hücre disfonksiyonu. GDM 'daki β - hücre disfonksiyonunun bu üç şekilde de olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

Otoimmün Diyabet ve GDM

Tip I DM pankreas β - hücrelerinin otoimmün hasarlanması ile oluşur. GDM 'lu kadınların küçük bir kesiminde (< %10) kanlarında benzer otoantikörler (Anti-islet ve anti-GAD) taşırlar ve bu kadınlarda gebelik sonrası Tip I DM gelişmesi riski daha fazladır (15).

Monogenik diyabet ve GDM

Monogenik diyabet 2 şekilde gözlenir : 1)Otozomlardaki mutasyonlarla olan ve otozomal dominant kalıtılan şekil (MODY [Maturity-onset diabetes of the young])

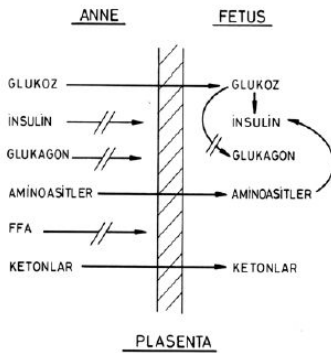
2) Mitokondriyal DNA'daki mutasyonlarla olan ve sağırlıkla birlikte gözlenebilen şekil. GDM'lu kadınların yine %10'undan az bir kesiminde bazı MODY alt tiplerinde görülen mutasyonlara rastlanmıştır. (Glukokinaz,hapatosit nükleer faktör 1 α , insülin promotor faktör 1'i kodlayan genlerde bu mutasyonlar gösterilmiştir (31).

İnsülin direnci, β hücre disfonksiyonu ve GDM

GDM'lu gebelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir β hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Gebeliğin kendisi çevre dokularda insülin direnci yaratan bir durum olduğundan çevre dokulardaki bu fizyolojik insülin direnci GDM'lu gebelerde daha da abartılı gerçekleşmektedir. Bu da zemindeki süregelen insülin direncini arttıran bir etki gösterir. Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son üç ayda dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir. GDM'lu kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz daha yüksek seviyede kalır. (Şekil –B1) Bir diğer ifade ile bu kadınlarda müzmin insülin direnci oluşabilir (32). GDM'lu kadınlarda obeziteye eğilim vardır. Obeziteye neden olan ve/veya ilişkili olan mekanizmalar GDM'da insülin direncine neden olurlar. GDM'lu kadınlarda yapılmış küçük vaka sayılı bazı çalışmalarda dolaşımda leptin, TNF- α , C-reaktif protein düzeylerinde artış, adiponektin düzeylerinde ise azalma gösterilmiştir (33,34,35). Ayrıca daha önce GDM olan kadınlarda karaciğer ve kas dokusunda artmış yağ içeriği olduğu araştırmaların sonuçlarındandır (36).

İnsülinin iskelet kasındaki reseptörlerine bağlanması GDM'da pek etkilenmez. (37). Ancak reseptör sonrası aşamalarda (İnsülin sinyal yolundaki değişimler, GLUT 4 taşıyıcısındaki yerleşim kusurları, azalmış PPAR γ ekspresyonu, ve insülin bağımlı glukoz taşınmasında azalma) GDM'lu kadınlarda normale oranla hem iskelet kası ,hem de yağ hücrelerinde gözlemlenmektedir (38). Ancak insülin hormonunun işlev bozukluğu, GDM için bir neden midir yoksa sonuç mudur halen net değildir.

Şekil – B2 : Besinlerin Maternal - Plasental - Fetal Ünite aracılığıyla taşınması



*FFA: Serbest Yağ Asitleri

Gebelikte hormonların metabolik etkileri

Plasental hormonlar:

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insulin duyarlılığını azaltmaktadır. Son üç ayda gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (39).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (40). Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (41).

Koriyonik gonadotropin (hCG): İlk üç ayda başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve miada kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncüllerinden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (39).

Diğer Hormonlar:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son üç aya doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diyabete eğilim yaratan bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (43).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi olan kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır (42).

GH düzeylerinde gebelikte ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk üç aydan itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (44). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin etkileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

Eritrosit ve monositlerde yapılan araştırmalar bu hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayı ve ilgilerinde gebelikle ilişkili anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Hatta son üç aydaki obez olmayan normal gebelerde, gebe olmayan luteal fazdaki kadınlardan daha yüksek oranda bir insülin - reseptör etkileşimi saptanmaktadır. Bütün bu araştırmaların kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer gibi insülinin hedef dokularında değilde, kan hücrelerinde yapılmış olması bazı tartışmalara yol açmaktadır. Nitekim insülinin yağ hücrelerine bağlanması son dönemdeki normal ve de diyabetik gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç insülinin hedef dokulardaki reseptörleri ile etkileşiminde yer alan bazı bozuklukların insülin direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak tek nedenin bu olmadığı, bazı reseptör sonrası sorunların da insülin direncine yol açabileceği yönünde araştırmalar halen sürdürölmektedir (45). Plesantaya özgü insülinazların insülin yıkımını arttırdığı bilinmekle beraber insülinin yarılanma ömrünün ve yıkım hızının önemli ölçülerde etkilenmediği saptanmıştır (46). Nedeni ne olursa olsun gelişen insülin direnci diyabete eğilim yaratmaktadır. Eğer anne pankreası artan insülin gereksinimini karşılaşabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diyabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diyabet varsa insülin ihtiyacı 1,5 – 3 kat artmaktadır.

Gebelikte insülin direncinin tayin edilmesi

İnsülin direnci, hedef dokuların insülinin dolaşımdaki normal düzeylerine yanıtızlığı olarak tanımlanabilir. Sonuç olarak normal glukoz ve lipid metabolizması devam ettirilemez ve normal glukoz düzeylerini sağlamak için daha yüksek düzeylerde insüline ihtiyaç duyulur. Bu yüzden hiperinsülinemi, insülin direncinin olmazsa olmazlarındanır. İnsülin direncinin ana özellikleri; 1) Yağ dokusunda lipolizin artması 2) Kas dokusunda glukoz alımının azalması 3) Glukoneogenezin artmasıdır. Klinik sonuçları ise; visceral obezite, akantozis nigrikans, akne, hirsutizm ve karaciğer yağlanmasıdır.

İnsülin direnci pek çok hastalığa eşlik eder. Bunlar; obezite, metabolik sendrom, tip II DM, gestasyonel DM, lipodistrofiler, polikistik over sendromu ve kronik enfeksiyonlardır. Genel olarak insülin direncinin görölme sıklığı %10 – 25 arasındadır.

İnsülin direncinin nedenleri incelendiğinde, genetik nedenler (özellikle sendromik formlarda) ve çevresel faktörler (beslenme alışkanlıkları, azalmış fiziksel aktivite,

yaşlanma, sigara kullanımı, tiazid, beta adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler gibi ilaçlar) ön plana çıkmaktadır. İnsülin direncinde en önemli hazırlayıcı faktör ise obezitedir. Visceral yağ dokusunda insülinin antilipolitik etkilerine direnç olduğundan fazla miktarlarda yağ asidi açığa çıkar ve bu insülin direncini daha da artırır. Bunun yanında yağ dokusundaki bazı hormon ve sitokinler (adipokin) de insülin direncine yol açabilir. Tüm bunlara karşı kalori alımı azaltıldığında, kilo verildiğinde ve fiziksel aktivite yapıldığında insülin direnci azaltılabilir.

Gestasyonel diyabetes mellitusta temel sorun artmış insülin direncidir. Gebelikte insülin yanıtı birkaç faktöre bağlıdır. Öncelikle genetik eğilim önemlidir. Bunun dışında obezite, yaş, ırk ve etnisite de insülin yanıtında rol oynar. Özellikle de dolaşımda artan miktarlardaki “diyabete eğilim yaratan hormonlar” (östrojenler, progesteron, insan plasental laktojen, plasental adrenokortikotropik hormon, plasental büyüme hormonu varyantı gibi) dokuların insülin duyarlılığını azaltırlar. Buna karşı pankreas beta hücrelerinden dengeleyici olarak insülin salgısının artışı hiperinsülinemiye yol açar ve belirli bir noktadan sonra da pankreas beta hücreleri yeterli insülin yanıtını veremez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oturur. Bunun muhtemel nedeni ise beta hücre işlev bozukluğu ya da beta hücrelerinin glukoz duyarlılığındaki azalmadır. Artmış glukoz plasental taşınma ile fetüse geçer ve fetal hiperinsülinemiye yol açar bu da makrozomi gelişimine neden olur.

İnsülin direncinin gösterilmesinde pek çok yöntem tanımlanmıştır. Bunlar, öglisemik-hiperglisemik klamp metodu, oral glukoz tolerans testleri, intravenöz glukoz tolerans testleri, açlık kan glukoz düzeyi ve açlık insülin düzeyleridir. Bunlar arasındaki “altın standart” yöntem öglisemik-hiperglisemik klamp metodudur. Bu yöntemde sabit miktarda parenteral insülin infüzyonu yapılır ve diğer koldan da yapılan glukoz infüzyonu ile de glukoz bazal seviyelerde tutulur. Bunun sonrasındaki glukoz kullanımına yol açan insülin miktarı belirlenerek insülin direnci doğrudan hesaplanmış olur. Bu yöntem insülin duyarlılığını fizyolojik durumlarda gösterebilmesine karşın, karmaşık ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle geniş kitlelerde uygulaması güç bir yöntemdir. Bunun için insülin duyarlılığını hesaplamamızı sağlayacak basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem araştırmaları devam etmektedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar klamp metodu ile karşılaştırılabilir etkinlik ve duyarlılıkta birkaç metod tariflemişlerdir. Matsuda ve De Fronzo

OGTT sırasında glukoz ve insülin düzeylerine göre bir insülin indeksi hesaplamasını ortaya sürdüler. (ISOGTT) (137). Katz ve arkadaşları da , açlık insülini ve açlık glukoz düzeylerini kullanarak matematiksel bir formülasyon ile bir insülin duyarlılık indeksi tanımladılar. (ISQUICKI). (138). Matthews ve arkadaşları ise Değerlendirmede Denge Modeli (Homeostasis model of assesment [HOMA]) olarak adlandırılan ve açlık insülin ve açlık glukoz düzeyi ile bir model geliştirdiler (ISHOMA) (139). Bu üç yöntemin de klamplama yöntemiyle karşılaştırıldıklarında, birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda dünyada bu konuda yapılan araştırmalarda daha sık kullanıldığını gördüğümüz HOMA yöntemini kullanmayı tercih ettik. HOMA, beta hücrelerinden insülin salgısı ile karaciğer glukoz çıkışı arasındaki kararlı durumun doğrusal olarak gösterilmesidir. Bu yöntemde hem beta hücrelerindeki insülin üretimi hem de periferik etkilerini yansıttığından daha küresel bir fikir verir. Ancak işte tam bu noktada bazı eleştiriler de ileri sürülmektedir. İlerlemiş tip II DM'da ileri derecedeki insülin direnci durumlarında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır. Ancak gestasyonel diyabette durum tam olarak böyle değildir.

Tablo – B6 : İnsülin duyarlılığını değerlendirme modelleri

$$ISHOMA = \text{Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} / 22,5$$

$$ISQUICKI = 1 / \log[\text{Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)}] + \log[\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)}]$$

$$ISOGTT = 10.000 / \sqrt{\text{Açlık Plazma İnsülini (mIU/L)} \times \text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Ortalama glukoz} \times \text{Ortalama insülin}}$$

Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi

Diyabetik gebelerde perinatal sorunların artışında direkt rol oynayan etken annedeki hiperglisemidir. Annedeki artmış glukoz, kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçtiğinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetusta büyüme ve makrozominin yanı sıra akciğerde tip 2 alveol hücrelerinin sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer olgunlaşmasında gecikme ve RDS (Sıkıntılı solunum (Respiratuar distres) sendromu) gelişme riskinde artışa neden olur.

İlk üç ayda annedeki hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar organ gelişiminde bozukluğa yol açabilirler.

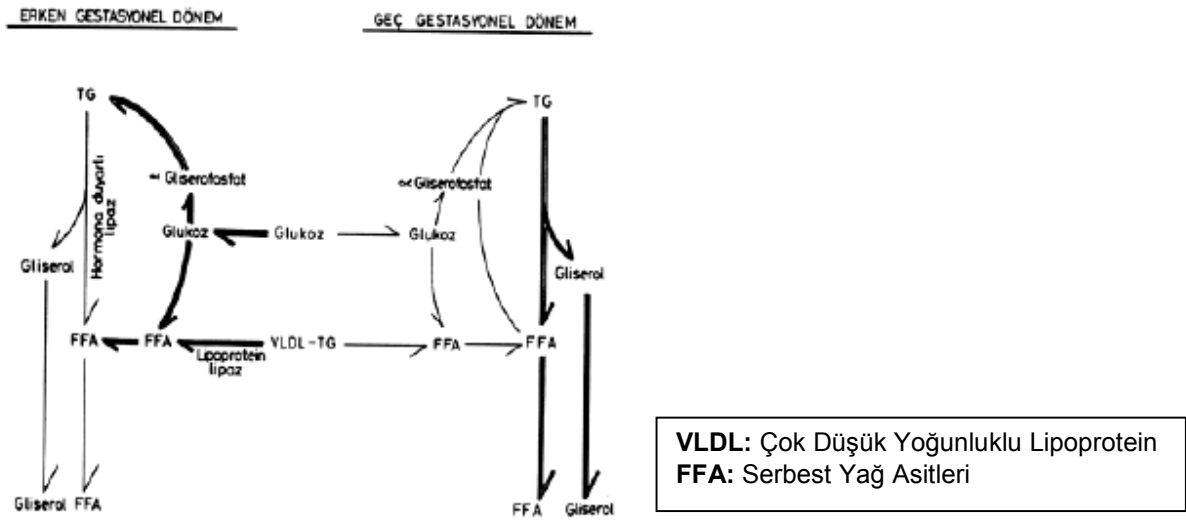
Hiperglisemi diyabetin en önemli sorunu olan sinir ve damar hasarı oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar. Hiperglisemi sonucunda proteinler, enzimatik olmayan yoldan glukozla birleşirler ve sonuçta Glukolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir (47). Ayrıca hiperglisemi kanda trombositlerin yapışmalarını ve kümeleşmelerini artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trombositlerin yapışarak kapiller trombüs oluşumunu kolaylaştırır (48).

Fetusun özellikle son üç ayda hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile gerekli maddelerin geçmeleri de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir. (Şekil – B2) (49). Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan hacminin artışı ile beraber glukozun dağılım hacminin de artışı anne glukozunun açlıkta 45-50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır. Bu belirgin hipoglisemi insülin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra β -hidroksibütirat ve asetoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsülinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma FFA (Serbest Yağ Asitleri) ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir.

Lipoprotein lipaz aktivitesi doğuma doğru giderek azalmaktadır. Bu azalma plazmadaki trigliseridlerin lipojenezde kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Gebede karaciğer, trigliseridler için bir reseptör gibi rol oynamakta ve ketojenez daha da artmaktadır. FFA ve trigliseridler plasenta engelini aşamazken, oluşan keton cisimleri plasentadan kolayca geçmekte, fetusta enerji kaynağı ve lipojenik yakıt olarak kullanılmaktadır (Şekil B3). FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr'lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır (50).

Özetlenecek olursa, gıda alımı gebe kadında özellikle son üç ayda daha da ağırlık kazanan bir insülin direnci, hiperinsulinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. İlk üç ayda artmış olarak gözlenen lipogenez gebeliğin son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakta ve giderek artan çevre dokulardaki insülin direnci bu dönüşümü sağlamaktadır.

Şekil – B3 : Gebelikte lipid metabolizması



Şekil B3' de özetlendiği şekilde, gebeliğin ilk yansında karaciğer dışı dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Trigliceridten zengin lipoproteinlerin (VLDL) ve şilomikronlar hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokusuna girişini hızlandıran lipoprotein lipaz, lipojenezi arttıran en önemli enzimdir. Erken gebelik döneminde FFA'nın yağ dokusuna girişi ve trigliseriti de yüksek oluşu gebelikte insüline karşı duyarlılığın azaldığını düşündürmektedir. Fisher ve ark. tarafından insülin klamplama teknikleri ile yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının gebelik öncesi düzeyin yaklaşık % 80'ine kadar indiğini göstermiştir. İnsülin direncinin etkilediği, en önemli hedef doku olan kas, fosfofruktokinaz ve piruvatkinaz aktiviteleri ile glukoliz gebe kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (51). İnsülin düzeyleri ise gebelik öncesi dönemin yaklaşık 1,5-3 katına çıkmıştır. Pankreas adacık hücrelerinin glukoz ve aminoasit uyarısına duyarlılığının arttığı ve daha fazla insülin salgıladığı gösterilmiştir. Özellikle β - hücrelerinde görülen büyüme ve gelişme de yine gebeliğe özgü durumlardır.

Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine anne pankreası yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttıramazsa gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır. Gillmer ve Persson son üç ayda gestasyonel diyabetlilerde yaptıkları araştırmalarda gün boyu ortalama plazma glukozunun normallere göre daha yüksek olduğunu, ortalama insülin düzeyinde ise değişme gözlenmediğini saptamışlardır. Ancak başka çalışmalarda ise gestasyonel diyabette bazal ve uyarılmış insülin salgısının daha düşük olduğu bildirilmiş, hem erken faz insülin salgısının anlamlı olarak azaldığı, hem de tepe plazma düzeylerine daha geç ulaşıldığı gösterilmiştir. Plazma insülininde ağızdan glukoz verilmesinden sonrada beklenen artış olmamıştır.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçemezler. Fetus ise 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi doğrudan annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi varsa fetusta da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle son üç ayda ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrozomi başta olmak üzere birçok soruna neden olmaktadır.

Gestasyonel Diyabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar

Diyabetik gebeliklerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebeliklere oranla daha yüksek olmasıdır. Günümüzden 60-70 yıl kadar önce % 60'lara kadar çıkan perinatal mortalite, bugün oldukça düşük seviyelere çekilmiştir. Bazı gelişmiş ülkelerde ise sağlıklı gebelerdeki perinatal mortalite oranlarına yaklaşmıştır. Bu başarının en önemli nedeni, hastalığın tedavisinde insülinin kullanılmaya başlanmasıdır. Nitekim, gebelikte ölçülen maternal ortalama glukoz seviyesi ile perinatal mortalite hızları arasında doğrudan ilişki olduğu, yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur (52). Annedeki kan glukozu düzenlenmesinin dışında, perinatal etkisi üzerinde geçerli olan bir diğer etken ise, hastalığın ne zaman başladığı, ne kadar süreden beri var olduğu ve mevcut olan damarsal sorunların şiddetidir. Diğer taraftan, gebelik sırasında ortaya çıkan annedeki problemler de fetusun sağlığını doğrudan etkilemektedir.

Diyabetin daha iyi kontrol altına alınması sonucunda, bir çok mortalite ve morbidite sebebinin görülme sıklığı çok aşağı seviyelere çekilmesine rağmen doğumsal malformasyon hızı genellikle değişmeden kalmıştır. Ancak, bazı araştırmacılar gebelik öncesi dönemde insülin tedavisi ile doğumsal malformasyon oranlarını da azaltmayı başarmışlardır (53). Doğumsal malformasyonlu bebekler çıkartıldıktan sonra elde edilen morbidite ve mortalite oranları ise diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara yaklaşmıştır.

Gestasyonel diyabette ise, prognoz Tip I DM' a göre daha iyidir. Çeşitli yayınlarda, perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebelere nazaran bir miktar arttığı bildirilmiştir. Doğum öncesi takibin yeterli olarak yapıldığı merkezlerde ise bu oranlar normal toplum oranlarından farksız bulunmuştur (54).

1-Spontan abortus ve doğumsal anomali oranında artış: Diyabetik gebeliklerde büyük fetal anomali sıklığı % 7.5 -12.9 arasında gösterilmektedir (55). Diyabetik olmayan gebelere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diabette ise anomali sıklığı normal gebelere kıyasla farklılık göstermemektedir (56). İlk üç ayda açlık hiperglisemisi olan gebeler missed abortus ve boş yumurta (blighted ovum) açısından takip edilmelidirler (57).

Kraniyospinal Defektler: Normal gebelerde 1–2/1000 sıklığında görülebilen nöral tüp defektleri diyabetik gebeliklerde 19,5/ 1000 'a çıkmaktadır (58). Organ farklılaşması döneminde iyi kontrol edilemeyen vakalarda hiperglisemi ile nöral tüp anomalileri sıklığı hayvan deneylerinde de açıkça belirlenmiştir.

Kaudal regresyon sendromu veya fakomelik diyabetik embriopati ender görülür; ancak diyabet için en özgün anomalidir (59). Toplumdaki görülme sıklığından 200 misli bir katlanma ile diyabetik gebeliklerde % 0,2–0,5 sıklığında görülmektedir. Dördüncü gebelik haftasından önce embriyoda mezodermin orta-arka aksındaki bir defektten kaynaklanarak kaudal yapıların hipoplazi ya da agenezisine yol açan bir sorundur.

Anensefali ise normal gebelerden üç kat fazla oranda görülür ve en sık karşılaşılan santral sinir sistemi anomalisidir. Sıklık % 57 olarak bildirilmiştir. Diyabet bulunsun ya da bulunmasın, etkilemiş bir fetustan sonra tekrar etme riski % 4 iken iki ardışık etkilenme

tekrarlama riskini % 10'a çıkarır.

Mikrosefali de diyabetik gebeliklerde artmış oranda bulunmaktadır. Deneysel olarak in vitro embriyo kültürlerinde D-glukoz ilavesi ile tek başına veya diğer anomalilerle birlikte görülebileceği gözlenmiştir.

Kalp anomalileri: Diyabetik gebeliklerde en sık karşılaşılan fetal anomalilerdir. Normal gebelerden beş kat daha sık olarak gözlenir.(% 4) (60). En sık karşılaşılanlar septal defektler, transpozisyon ve koarktasyon olarak sayılabilir. Büyük damarların transpozisyonu bunların arasında ön sırayı almaktadır. Diyabetin şiddeti ve süresi ile doğumsal kalp anomalileri arasında ilişki bulunmaktadır.

Renal anomaliler

Renal agenezi, hidronefroz ve ureteral anomaliler bu gebeliklerde renal anomalilerin yelpazesini oluştururlar. İlave olarak Potter, duodenal atrezi ve Meckel divertikülü bulunabilir. Diğer lezyonlarla birlikte gastrointestinal anomaliler de diyabetik gebelerde tarif edilmiştir.

Polihidroamnios ve anomaliler

Diabetik gebede artmış glüköze bağlı olarak amniyotik sıvı osmolalitesinde artış, fetal hiperglisemiden dolayı fetal poliüri veya fetal yutmada azalma öne sürülen polihidroamnios mekanizmalarıdır (61). Bunun yanında polihidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sık ilişkili (% 45) olarak bildirilmiştir (62).

Diğer anomaliler

Tek umbilikal arter normale göre beş misli sıklıkta gözlenmiştir ve görüldüğünde başka yapısal anomaliler, polidaktili, vertebral anomaliler, talipes veya clubfoot ile kalp ve büyük damar anomalileri özellikle aranmalıdır.

2-Hipoglisemi: Özellikle ilk üçayda görülen oldukça ciddi bir sorundur. Acil müdahale edilmezse kalıcı nörolojik sekeler dahi oluşabilir. Ayrıca teratojenik etkileri de mevcuttur. Deneysel çalışmalar da çok kısa dahi olsa hipoglisemik dönemlerin de yapısal kusurlara neden olabileceğini göstermektedir (63). Bu, kritik bir dönemde özellikle sinir sisteminin gelişimi sırasında embriyonun enerji ihtiyacının karşılanamamasına bağlı olabilir. Embriyogenezin daha ileri safhalannda hipogliseminin teratojenik etkisi, muhtemelen oksidatif metabolizma sayesinde onarılabildiğinden görülmeyecektir (64). İnsan

çalışmalarında hipoglisemi teratojenitesine ilişkin yeterli delil bulunmamaktadır. Annede önemli hipoglisemik ataklar gözlenen serilerde doğumsal malformasyon artışı izlenmiştir (65).

3-Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin direnci nedeniyle hiperglisemi gelişir. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin ihtiyacının azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glikozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, ilaç dozu glukozu normal sınırlarda tutacak şekilde ayarlanmalıdır. İnsüline en fazla gereksinim 20-30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve doğum sonrası birinci günde kullanılan doz, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısıdır (66).

4-Ketoasidoz: Fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir ve maternal mortalite yaklaşık % 1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etkenlerden biridir. Hayvan deneylerinde β -hidroksibütiratın büyüme geriliği ve malformasyon yaptığı gösterilmiştir (67).

Diyabetik ketoasidoz son yıllarda giderek az rastlanan bir sorun olup, % 9.3 civarında gözlenir (68).

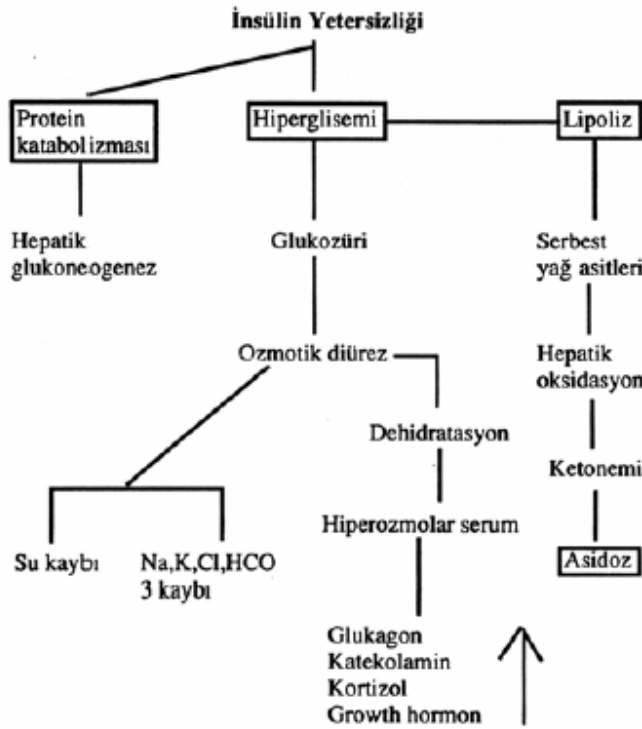
Gebede ise diyabetik ketoasidoz çabuk gelişir ve gebe olmayana oranla daha düşük düzeyde glukoz seviyesinde gerçekleşebilir. Stres, infeksiyon, insülin dozunun unutulması ya da yetersiz kalması ve β -sempatomimetiklerin kullanımı diyabetik ketoasidozu kolaylaştırır (69). İnsülin yetersizliği neticesinde hiperglisemi ve glukozüri gelişir. Ozmotik diürez sonucunda, idrar ile potasyum, sodyum ve su kaybı olur. Plazma hacminin azalması nedeni ile hiperglisemi daha da artar ve glukagon, katekolamin salınımı artar (70). İnsülin yetersizliği sonucu oluşan lipolizin artışı ile yağ asitlerinin karacigerde oksidasyonu artar ve keton cisimler (aseton, β -hidroksibütirat ve asetoasetat) oluşur. Bunun neticesinde de metabolik asidoz oluşur (Şekil –B4).

Serum ozmolaritesindeki artış ise hücre içi su kaybından dolayı doku hasarına neden olur. Bu tablo hem anne hem de fetus yaşamını ciddi risk altına sokar. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, aseton kokusu, çabuk ve derin solunum, hipotansiyon

ve şuur bulanıklığı gözlenir. Hiperglisemi, ketonemi ve ketonüri ile tanı sağlanır. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerinde, plazma bikarbonat 15 mEq/l'den az ve arteryel pH 7,3'den düşüktür. Ancak gebelikte ketoasidozun 300 mg/dl altında da gelişebileceği bilinmelidir (71).

Kan gazları asidozu belirler. Böyle bir gebe, yüksek maternal ve perinatal mortalite nedeni ile, yoğun bakım şartlarında süratle tedavi altına alınmalıdır.

Şekil - B4: Diyabetik ketoasidoz hormonal ve metabolik değişiklikler*



(* Cihat Şen, Seyfettin Uludağ, Rıza Madazlı, Vildan Ocak. Diabet ve Gebelikte Klinik Yönetim, Perinatoloji Dergisi .1993) (72).

5-Enfeksiyonlar: Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar kandida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Gebelikte böbrek kan akımı ve GFR (glomerüler filtrasyon hızı) artar. Normalde gebelerde günde 300 mg'a kadar glukozüri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelikte pelvik taban kaslarının gevşemesi, mesanede idrar birikiminin artması ve bakterilerin çoğalması için glukozun besin olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit

görülme sıklığı % 4 olduğundan asemptomatik bakteriürinin tedavisi önemlidir. Yara yeri enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetlilerde siktir. Operasyon öncesi önleyici antibiyotik verilmelidir.

6-Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi sıklığında artış: Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. GDM ile preeklampsi birlikteliği tanımlanmasına karşı hangi mekanizmalar ile oluştuğu halen tam olarak ortaya konamamıştır. Gebe kadının anormal endotelinin, yükselmiş anjiotensin 2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostosiklin (PGI2) yapamadığı düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5–10 arasında görülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi damarsal sorunları olan diyabetik gebelerde daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı normal olanlara göre perinatal mortalitede 20 kat artış vardır. Anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir. Bilindiği gibi hiperinsulinemi ile tetiklenen glukoz intoleransı kan basıncı yüksekliği ve kötü lipid profili değişiklikleri Sendrom X olarak adlandırılır (73).

İnsulin direnci ile yüksek kan basıncı ve obezite arasında bağlantı gösterilmiş ve erkeklerde, gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden sorunların glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir (74).

Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insulin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regule olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur (75). Ayrıca Lindsay ve ark (76) OGTT'de tek değeri bozuk olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla preeklampsi gözlendiğini bildirmiştir.

Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insülin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır (77). Son yıllarda glukoz düzeyi ile preeklampsinin şiddeti ile bağlantı kurulan yayınlar mevcuttur (78). Bu sorun diyabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insulin direncinin rolü olduğu görülmektedir ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak süre gelen insulin direnci değişiklikleri olduğu düşünülmektedir.

7-Polihidroamnios: Diyabetin kötü kontrolü, artmış amnios sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde hidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glikoz konsantrasyonunun artması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Nitekim Lufkin (79) hidroamnioslu hastaların % 85-88'inde maternal diyabet dışında başka bir neden bulamamışlardır.

8-Erken doğum: Tanım olarak, 37. gebelik haftasından önce olan doğumları ifade eder. Tüm gebeliklerde yaklaşık %11 sıklığında gözlenir. Yetersiz akciğer gelişimi ve ciddi nörolojik sekellerin gelişebilme ihtimalinin fazla olması nedeniyle, akciğer gelişiminden emin oluncaya kadar doğum durdurulmaya çalışılmalıdır (80). Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsülinemi, asidoz), bu ilaçların diyabetik gebelerde kullanımını sınırlandırmıştır. Erken doğum tehditi olan diyabetik anneler için glukoz metabolizması üzerine etkisi olmayan kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır. GDM'de gelişmesinin nedenleri: preeklampsi, polihidramniyoz ve enfeksiyonlardır.

9- Makrozomi : Gebelikteki glukoz intoleransının en önemli fetal etkisi makrozomidir. Vaginal doğumda omuz takılması ile sezaryen ve operatif doğum sıklıklarını arttıran esas faktördür. GDM 'a bağlı gelişen omuz takılmasının neden olduğu Erb palsisinin görülme sıklığı %5 kadardır. Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşma göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır (81). LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır (Bazı çalışmalarda ponderal indeks 2.85'in üzerinde bulunan fetuslar LGA olarak değerlendirilmiştir(82).
$$\text{Ponderal indeks} = \frac{\text{Ağırlık (gr)} \times 100}{\text{boy (cm)}^3}$$

Fetal makrozomi GDM'lu gebelerde %20 – 30 arasında görülmektedir. Bazı araştırmacılar ise amniyotik sıvıdaki insülin düzeylerini araştırmış ve makrozomiyle ilişkili bulmuşlardır (83). Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreastan 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve

ölçülebilen değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. İnsülin reseptörlerinin 11.-12. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşmalarına rağmen insüline eğilim kazanmaları ancak ileri gebelik haftalarında gerçekleşir (84). Fetusun karbonhidrat metabolizması büyük oranda insüline bağımlı değildir. İki grup üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında kontrol grubuna sadece glukoz infüzyonu yapılırken deney grubuna glukozla birlikte fetusun insülin salgısını baskılamak için somatostatin de verilmiş ve sonuçta glukoz yıkılımının her iki grupta farklı olmadığı izlenmiştir (85). Bu durumda fetal insülinin rolü büyük ölçüde fetal gelişmenin düzenlenmesini sağlamaktır. Bugünkü bilgilerin ışığı altında insülin plasentadan geçemez. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal kökenli olduğu kabul edilir. Bu nedenle anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetüs üzerinde etkili olamaz.

Gebelikte GDM tanısı almamış, bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde de makrozomi gelişme ihtimali diğer gebelere oranla iki kat artmıştır. Ancak genel olarak bakıldığında GDM' in makrozomi görülme sıklığı üzerine etkisi fazla değildir. Kanada Toronto Çalışmasında 4000 gramın üzerinde doğum yapan gebelerin %91' inde glukoz tolerans testi normal olarak bulunmuştur (86). Glukoz yükleme testlerindeki artan glukoz değerleriyle görülen makrozomi arasında bir bağlantı olduğu gözlemlenmiş olmasına karşın doğum kilosunda en önemli belirteç annenin vücut kitle indeksinin olduğu öne sürülmektedir (87).

Sonuç olarak uygun tedavi ile 4500 gramı aşan doğumlar yaklaşık %50 azaltılabilir. Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvurulmuş bir inceleme yöntemidir. LGA (Gestasyon haftasına göre büyük) fetuslar iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi diyabeti olmayan kadınlarda görülen ve fetal baş, karın çevresi, boy ve ağırlık ölçülerinin % 90 persentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Bu tip fetuslar çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimmetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diyabetik anne fetusları olup baş ve femur ölçüleri % 90 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 persentilin üzerinde bulunurlar (88). Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu,

adale gibi dokular hiperinsulinizme bağılı olarak büyüme ve gelişmeye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar (89). İnsülin düzeyi yüksekliğinin beyin üzerinde büyüme açısından fazla etkisi olmaması nedeniyle biparyatel çap ile makrozomi tayini yapılmasının hatalı olacağı kabul edilmektedir (90). LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulmuş ölçüm fetal karın çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal karın çevresinin ölçülmesi ve bu değerin gebelik haftasına göre % 90 persentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür (91). Landon diyabetik gebelerde 32. gebelik haftasından sonra fetal karın çevrelerinde hızlı bir artış olabileceğini bildirmiştir (92). Bu çalışmaya göre karın çevresindeki artış 1.2 cm/hafta üzerinde olursa % 84 duyarlılık ve % 85 özgünlük ile fetal makrozominin gelişeceğini bildirmişlerdir.

10- **Müdehaleli doğum:** Makrozomi, IUGR (Rahim içi gelişme geriliği) ve geliş anomalilerine bağılı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır (93). Özellikle glukoz kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur. (94) Gerçekten de diyabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nisbette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğumun uyarılmasındaki başarısızlık ve fetal sıkıntıdır. Coustan, 4500 gr üzerinde ağırlığı olan fetuslar, obstetrik hikayelerinde omuz takılması ve fetal sıkıntı olan gebelerin 40. haftada abdominal yoldan doğurtulması önerilmektedir (95). Bunun dışındaki vakalarda normal vaginal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur (94).

Diyabette Perinatal mortalite

Diyabetik gebelerde fetal ölümlerin görülme sıklığı artmıştır. Ölü doğum hızı % 1.6 ile 38.1 arasındadır. Fetüsler genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedirler. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Yüksek ölüm hızları için üç neden ileri sürülmüştür:

1. *Uteroplasental dolaşımda yetmezlik:* Diabetes mellitusta klinik tablo ağırlaştıkça perinatal mortalite artmaktadır. Bu durum, uteroplasental dolaşımda yetmezliğe

bağlıdır. Klinik tablonun şiddeti, intrauterin gelişme geriliği ve hipertansiyon şiddeti ile ilişkilidir. Uteroplental dolaşım yetmezliği , makrozomik ölü doğumları açıklamadığı için başka nedenler öne sürülmüştür.

2. *Maternal ve fetal hemoglobinin oksijene ilgisinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi:* Maternal kanın oksijene ilgisinin artması fetüsün oksijenlenmesini engelleyen bir nedendir. Diyabetik kontrolü yetersiz olan gebelerde yüksek HbA1c seviyeleri maternal kanın oksijene ilgisini arttırmakta ve dokuların oksijen almasını azaltmaktadır (96). Maternal ve fetal kanda artan laktat ve keton cisimleri anne kanının oksijene ilgisini arttıran diğer nedenlerdir. Diyabetik ketoasidozun % 30-50 oranında fetal mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Koyun fetüslerinde β -hidroksibütirik asit verilmesi sırasında fetal PaO₂ seviyesi azalmış, fetal laktat seviyesi artmış, uterus kan akımı % 12 azalmıştır. Bu değişikliklerin, annede katekolaminlerin salgılanması sonucunda ortaya çıkan uteroplental vazokonstriksiyona, fetal kanın oksijen ayrışma eğrisinin sola kaymasına ve fetal keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (97).
3. *Hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durum:* Süre gelen fetal hiperglisemi fetusun arteriyel oksijen miktarında azalma, oksijen tüketiminde artış ve fetal eritropoetin seviyesinde artış ile birlikte (98). Bjork, diyabetik gebeliklerde koriyonik villus dallanmasında, sinsityal düğümlerde artış tesbit etmiştir. Bu değişikliklerin süre gelen fetal hipoksemiye dengeleyici olarak geliştiği ve fetusla anne arasında oksijen değişiminin gerçekleştiği yüzeyi arttırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (99).

Rahim içi ölüm hızı doğuma yaklaştıkça artmakta ve 34. haftada % 2.8 iken, 39. haftada % 21.6'ya çıkmaktadır. Bu nedenle diyabetik anne fetüslerinin 35-38. haftalarda doğurtulması tavsiye edilmiştir. Ancak, perinatal bakımdaki gelişmeler sonucunda, ani fetal ölüm riskinde belirgin azalma meydana gelmiştir. İsveç'te, 1960 ile 1980 yılları arasında perinatal mortalite % 24.3'den % 1.1'e düşürülmüştür. Fakat öldürücü malformasyonlar nedeniyle bebek ölümü hala normal topluma göre iki misli fazla bulunmuştur (100). Bir

diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite aşikar diyabetes mellitusta % 15.2'den % 2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta % 6.7'den % 0.5'e düşmüştür (101).

Gebeliğin diyabete etkisi:

1-Retinopatiyi artırır.

2-Nefropatiyi hızlandırır.

3-Nöropatiyi artırır.

4-İnsülin ihtiyacını artırır.

5-Glikozüri sıklığını artırır.

6-Ketoasidoza meyil vardır.

Diyabetik retinopati: Diyabetin en önemli sorunudur. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren artan PRL, retinopatiye olumsuz etki yapar. Hiperglisemi, proteinüri ve nefropati, retinopatiyi ağırlaştırır. İlk görülebilen lezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksüdalar oluşur ve proliferatif retinopatiye gidiş başlar. Kötü kontrollü diyabetiklerde kan glukozunun hızla normale düşmesi proliferatif retinopatiyi artırır. Birçok araştırmadan çıkarılan ortak sonuç, gebeliğin, retinopatinin seyrini gebelik sırasında kötüleştirdiği ve doğumu takiben retinopatinin bir miktar düzeldiğidir. Konsepsiyon sırasında retinopatisi olmayan, gebeliğinde retinopati gelişen hastalarda doğum sonrası retinopatinin tam olarak iyileştiği izlenmiştir.

Diyabetik nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir ve gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diyabet sorunudur. HbA1c değeri % 10'u aştığında diyabetik nefropati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, müzmin hipertansiyonla birlikte olduğundan preeklampsi riski % 60'lara çıkar.

Nefropati, aşikar proteinüri (500 mg/gün) olması ile tanımlanır. Mikroskobik albuminüri varlığının tespit edilmesi, yüksek risk grubunun belirlenmesi ve damarsal sorunların erken dönemde yakalanması açısından faydalıdır.

Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları:

Gebelerin yaklaşık % 0,2 ila % 0,3'ü daha önceden diyabet tanısı almış iken, gestasyonel diyabetin görülme sıklığı % 1-4'tür. Bu Türkiye'de her yıl 15.000–75.000 diyabetik anne bebeği doğduğu anlamına gelir. 1950'li yıllarda gelişmiş ülkelerde % 50 gibi

yüksek bir oranda olan gebelik diyabetine bağlı fetal kayıp, 1980'den sonra diyabetik gebelerin sıkı kontrolü sayesinde %2-4 oranına düşmüştür. En önemli mortalite nedenleri doğumsal malformasyonlar ve "açıklanamayan, ani" fetal kayıplardır. Tüm tedavi ve takip çabalarına rağmen bu hususlarda ölüm oranları indirilememiştir. Diyabetik anne bebeğinin sorunları: doğumsal malformasyonlar, RDS, erken doğum (Sibai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GDM'lu kadınların % 9'u 3 haftadan erken doğum yaparken kontrol grubunda bu oran % 4. bulunmuş.), ani ve süre gelen hipoksi, doğum travması ve asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, hipertrofik ve konjestif kardiomyopati, gelişme geriliğidir.

Diabetik anne çocuğunda hiperinsülinizm vardır. Bu neonatal hipoglisemilerin nedenidir. Hiperinsülinizmin neden olabileceği organik ve işlevsel bozukluklar şunlardır :

1-Bazı organların yaşamsal işlevleri ve gelişimleri bozular

- a) Akciğerlerde hyalin membran hastalığı (RDS)
- b) Karaciğer ve kemik iliği eritroblastosiz fetalis (Sarılık)
- c) Yağ dokusu ve lipid metabolizması artmış lipojenez (Makrozomi)
- d) Dalak retiküloendotelial sistem, hipoksemi (Polisitemi)

2-İskelet dokusu: Gelişim halindeki bu doku insüline çok hassastır. Hemen yeniden yapılanma başlar ve malformasyona neden olur. Diyabetik annelerden doğan çocukların geleceği konusunda yapılmış bazı çalışmalarda bu çocukların ileri yaşlarda % 16'sında OGTT sınırda bulunmaktadır, % 18 de OGTT anormal bulunmaktadır, % 1 de 20 yaştan önce diabetes mellitus gelişmekte, % 8 de düşük insülin cevabı alınmakta, % 28 de yüksek insülin cevabı, %36 de ilerde aşırı kilolu duruma girmektedirler.

Tablo – B7 : Diyabetik anne bebeğinde karşılaşılan sorunlar ve nedenleri*

Sorun	Mekanizma - Sebep
Fetal ölüm	Plasenta yetmezliği, hipoglisemi, hipoksi
Konjenital malformasyonlar	Hiperglisemi, genetik yatkınlık, vasküler komplikasyonlar, metabolik yakıtların yol açtığı teratogenez
Makrozomi	Hiperinsülinizm
Hipoglisemi	Hiperinsülinizm (doku glukoz alımının artması, artmış yağ mobilizasyonu)
Tip I Respiratuar Distres Sendromu (RDS, Hyalen Membran Hastalığı)	Sürfaktan sentezinin insülin ile antagonize olması
Tip II RDS (Islak akciğer sendromu)	Erken sezaryen uygulanması
Polistemi-Hiperviskozite	Eritropoietin artışı, fetal hipoksi, fetusta oksijen rezervinin azalması
Renal ven trombozu	Polistemi, dehidratasyon
Hiperbilirubinemi	Eritropoietin artışı, bilirubin üretiminin artması, hepatik konjugasyon yetmezliği
Hipokalsemi	Paratiroid hormonun azalması, hipomagnezemi
Küçük sol kolon sendromu	Gastrointestinal sistem motilite eksikliği
Kardiyomyopati	Septal hipertrofi

(*Volkan Yumruk, *Diabetes Mellitus ve Gebelik*. Galenos, 1998)

Gebelik sonrası dönem

Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra % 30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder (102). Gestasyonel Diyabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı, genel olarak hızla düzelmeye gösterse de bu hastalar sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar.

Son otuz yılda yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GDM sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (% 34 ve %

87.5 gibi). Bunun nedeni DM tanısında kullanılan OGTT kan glukozu kriterlerinin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan; NDDG kriterleri gibi).

Doğum sonrası bozulmuş glukoz tolerans testi bulunan 120 olgu 17 yıl izlenmiş ve DM % 40 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 10 bulunmuştur. Diyabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl % 9.5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür (103).

GDM sonrası DM için risk faktörleri

Yaş arttıkça diyabet sıklığı artmaktadır. Obezite ciddi bir risk faktörüdür. BMI (Vücut Kitle indeksi)'e göre obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir. Obezite süresinin uzaması da diyabet riskini artırmaktadır (104). Tip II DM tanısı alan hastaların %80' i obezdir. Gebeliğinde insülin kullananlar, GDM'ü izleyen yıllarda, hem de ilk yılda DM 'a adaydırlar. Bir çalışmada bu hastaların ilk bir yılda Tip I DM tanısıyla yeniden insüline başlamaları % 63 olguda görülmüştür (106). Buschard tarafından izlenen 60 hastanın 9'u insülin tedavisini sürdürmüştü, 37 hastada (% 63) ortalama 256 gün sonra yeniden insülin tedavisine gerek duyulmuştur (107). Ailesel risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli kontrolsüz diyabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır (108). Parite artışı DM için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Coğrafi bölge veya ırksal yönden görülme sıklığı farklılıkları bulunmaktadır. GDM görülme sıklığı, Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha siktir. Amerikalı beyazlarda % 18.5, zencilerde % 28.3 bulunmuşken bu oran İspanyollarda % 36.3'dür. Aynı yazarın 1991'de yapılan bir başka çalışma benzer biçimde sonuçlanmıştır (107).

GDM, Güney Avrupa ve Güney Doğu Asya'da diğer bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Bir sonraki gebelikte hastaların yarısı yine diyabetik olacaktır (108).1992 yılında yayınlanmış ileriye doğru yapılmış bir araştırmada, GDM 'u olan 90 gebenin 47'sinde (% 52), yine GDM gelişmiştir (109).

Tablo – B8: Gebelik sonrası glisemik durumun değerlendirilmesi*

<i>Normoglisemi</i>	<i>Bozulmuş glukoz toleransı</i>	<i>Diabetes Mellitus</i>
AKŞ < 110 mg/dl	AKŞ 110-126 mg/dl	AKŞ > 126 mg/dl*
2. saat yükleme sonrası < 140mg/dl	2. saat yükleme sonrası 140-200 mg/dl	2.saat yükleme sonrası > 200 mg/dl*

*Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün DM için tanı kriterleri (131).

GDM' de Tarama ve Tanı

Yukarıda anlatılanların sonucunda gestasyonel diyabetin anne ve fetusta yarattığı sorunlar en azından taranması gereken bir durumun varlığını işaret etmektedir. Ancak taramanın nasıl, ne zaman, kime yapılması gerekliliği konusunda ne yazık ki tüm dünyada kabul görmüş standart bir yöntem bulunmamaktadır. Hatta Birleşik Devletler ve Avrupada bazı guruplar GDM'u taramanın pahalı ve kesin kanıtlara dayanmadığı için yapılmasının gerekli olmadığı görüşündedirler. Ancak bu konuda pek çok araştırma yapmış Coustan' ın işaret ettiği gibi “bilimsel kanıtlar taramayı desteklemiyor” önermesinin “bilimsel kanıtlar taramamayı öneriyor” anlamına gelmeyeceği aşikardır. Ayrıca hekimler pek çok durumda düzey I kanıtlara (uygun çift körlü, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmiş kanıtlar) göre hareket etmezler. ACOG'un 1996 yılında kadın doğum hekimleri arasında yaptığı bir çalışmada, hekimlerin %94'ünün tüm gebelere GDM taraması için bir glukoz tolerans testini önerdikleri ortaya çıktı.

Seçici mi yoksa genel tarama mı yapılmalı ?

Bir hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Perinatal morbidite glukoz intoleransının derecesine bağlı ise yüksek riskli grupta mümkün olduğunca erken tarama yapmak akılcı bir yaklaşım olacaktır. 1980'lerden beri diyabet taraması üzerine çeşitli çalışma gurupları oluşturulmuş ve taramada bir fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır. 1998'den önce Amerikan Diyabet

Cemiyeti (ADA), Birinci, İkinci ve Üçüncü Uluslararası Diyabet Çalışma gruplarının önerdiği gibi genel taramayı öneriyordu. 1994 yılında ilk kez Seçici tarama, Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tarafından genel taramanın yanı sıra 30 yaşının üzerinde gebelere ve 30 yaşın altında ancak risk faktörü olan gebelere önerilmeye başlandı (11). Amerikan Koruyucu Hizmetler Gücü (U.S. Preventive Services Task Force) ise GDM için genel yada seçici taramanın yeterince kuvvetli kanıtlara dayanmadığından önermiyordu. 1997’ de ADA’nın “Diyabetes mellitusun tanısı ve sınıflanmasında Uzmanlar Komitesi Raporu” tarama hakkındaki yaklaşımları değiştirdi (7). Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu 1998’de GDM için risk faktörlerini tanımladı (1) ve seçici GDM taramasını önerdi. Enson 2003 yılındaki ADA Ekspertler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir (131).

Tablo –B9: Gestasyonel Diyabetes Mellitus İçin Seçici Tarama*

Düşük Risk

(Aşağıda tanımlanmış özelliklerin hepsi mevcutsa rutin tarama önerilmez.)

1. 25 yaşın altındaki gebeler
2. Kötü obstetrik öyküsü olmayan gebeler
3. Yüksek riskli etnik grupta olmayan gebeler
4. Normal kilodaki gebeler (Vücut Kütle İndeksi (BMI) <27 kg/m²)
5. Birinci derece akrabalarında Tip II diyabet olmayan gebeler
6. Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmayan gebeler

Ortalama Risk

(24-28. haftalar arasında tarama testi önerilir.)

İspanyol kökenli, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler

Yüksek Risk

(Mümkün olan en erken zamanda glukoz ölçümü yapılmalı, 24-28. haftada yükleme testi tekrarlanmalıdır.)

Belirgin obezite, ailede tip II DM olan, önceki gebeliğinde GDM olan veya glukozürisi olan gebeler

*Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu (1998) (11).

Buna göre %10 – 36 gebeye tarama gereksinimi ortadan kalkarken (110), %1 – 3 GDM'li gebe atlanmış olacağı öngörülmektedir (111). Ancak bazı yazarlar, seçici taramanın tarama işleminin karmaşıktığı, yanlış risk değerlendirmelerinin yapılabileceği, bazı etnik guruplarda tarama dışı kalan gebelerin zaten çok az olacağı gibi eleştirilerde bulundular (112).

Doğum öncesi ilk başvuruda mutlaka risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebe GDM için yüksek riskli guruptaysa kan glukoz düzeyine bakılmalıdır. Açlık kan glukoz düzeyi > 126 mg/dl ise ya da herhangi bir saatte bakılan düzey 200 mg/dl ise yükleme testlerinden biri yapılmalı ve bu 24-28. haftalarda tekrarlanmalıdır. Sadece risk faktörlerinin bulunmasına göre yapılan taramada GDM' li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (112) (Tablo - B10).

Tablo B10 : GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri*

Yöntem	Duyarlılık %	Özgünlük %
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glukoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glukoz (88 mg/dl)	88	78
Açlık glukoz (74 mg/dl)	92	44
50 gr tarama (1.s 140 mg/dl)	59	91
50 gr tarama (1.s 135 mg/dl)	61	88
50 gr tarama (1.s 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

(*F. W. F. Hana. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet. Med,2002)

GDM için tarama ve tanı yöntemleri

Glukoz tolerans testleri

GDM 'u taramak için dünyada ensık kullanılan yöntemdir. Tercih edilen iki tip tarama testi vardır. Bunlar: İki aşamalı 50 gr – 100 gr glukoz yükleme testi ve tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testidir.

İki aşamalı testte, önce 50 gr glukoz yüklemesinden 1 saat sonra kanda glukoz düzeyine bakılır şayet eşik değerin üzerinde ise 3 saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır. 50 gr glukoz yükleme testinde eşik değeri konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşik değeri 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15'de 3 saatlik OGTT' ye geçilmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan sensitivite % 80 olmakta ve olguların yaklaşık beşte biri atlanmaktadır (114). ADA (American Diabetes Association) ACOG ve Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışma Konferansı plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl' yi önermektedir (11). O' Sullivan' ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz tam kanda 130 mg/dl' dir. Bu değerin sensitivitesi % 79, spesifitesi % 87 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı konmuş olan hastaların % 10'nun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dl arasında olduğu görülmüştür. Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değerinin sensitivitesi % 100'ü bulmaktadır . Ancak 1998' de Carr GDM üzerine yaptığı derlemede, eşik değerin 130 mg/dl olarak alındığında vaka başına maliyetin yaklaşık 57\$ arttığını hesapladı (115). Ayrıca gebeliğin yüksek riskli olarak tanımlanmasının gebede yarattığı gerginlik ve perinatal sonuçları pek fazla değiştirmedine dikkat çekti.

1989 yılında Kanada'da 12 yıllık süre içinde geriye dönük bir araştırmada genel taramanın makrozomi, sezaryen ile doğum ve diğer perinatal sorunlar açısından bir değişiklik yaratmadığı sonucuna varıldı ve Kanada'daki GDM sıklığının artmasının genel taramanın getirdiğı bir artefakt olduğuna karar verildi (116).

1970 yılına kadar glukoz seviyesi venöz tam kanda bakılmıştır.1970'li yılların sonunda laboratuvarlar kan glukoz seviyesini plazma veya serumda ölçmeye başlamışlardır. Plazma serum glikoz değeri tam kan glukoz değerinden ortalama % 14 daha yüksektir.

Murphy ve arkadaşları yükleme testlerinde yapılan glukoz ölçümlerinin kapiller glukometre (yansıma fotometre yöntemi) ile ölçümlerini araştırmış ve sonuçlarda artefaktlar yarattığını ortaya koymuştur. Ölçümleri bu yöntemle yapılması önerilmemektedir.

“Jelibon” Testi

50 gr test için hazırlanmış ticari glukoz içecekleri mevcuttur. Ancak bazı gebelerde bu kadar glukoz çözeltisi bile bulantı, kusma ve fenalık hissi yaratıp testin yapılmasına engel olabilmektedir. Böyle hastalarda 28 adet , basit karbonhidrat içeren jelibon şekerlemeleri verilerek de testin yapılabilmesi ileri sürülmüştür (117). Testin duyarlılığı ve özgüllüğü 50 gr yüklemesiyle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Sınırlı sayıdaki çalışmaların bazılarında eşik değerin 120 mg/dl olduğunda duyarlılığın arttırılabileceğine dair iddialar bulunmasına karşın tüm gebeler için glukoz tolerans testlerine karşı bir alternatif olarak önermeye yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak glukoz tolerans testini kaldıramayan gebelerde kullanılabilir.

GDM taramasında diğer yöntemler

İdrarda glukoz taranması

Eskiden GDM ve bozulmuş glukoz toleransının taranmasında sıkça kullanılan bu test özgüllüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik oranı olması nedeniyle günümüzde taramada pek fazla tercih edilmemektedir (118).

Rastgele kan glukoz ölçümü

Antenatal muayeneye gelen gebelerden hemogram istenirken kan şekerine de bakılıp ona göre GTT (Glukoz tolerans testi) yapma fikri kulağa hoş gelmekle beraber, hangi değerin üzerinde GTT yapılacağı konusu net değildir. Son yenilen yemekten 2 saatten az geçmişken bakılan kan glukozunun 116 mg/dl (6,4 mmol/L) 'nin üzerinde olması ,son yenilen yemekten 2 saatten fazla geçmişken bakılan kan glukozunun 105 mg/dl (5,8 mmol/L)'yi aşması halinde GTT önerilebilir. Buna göre yapılan taramanın duyarlılığı yaklaşık %40 iken özgüllüğü %70-80'lerdedir (119). Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir.

Açlık kan glukozu ölçümü

Bu test gebeler açısından rastgele ölçüme nazaran daha az pratiktir. Taramadaki özgünlüğü %50-75, duyarlılığı ise %70-90 arasındadır. Eşik değeri ise tartışmalı olmakla beraber, 4,1 mmol/l (75 mg/dl) ve 4,8 mmol/l'dir (85 mg/dl). Bu değerlerin altındaki değerlerde GTT'ine gerek olmadığını söyleyen Kanada çalışmasında eşik değerinin altındaki grubun ancak %1'inde GDM geliştiğini ve bu yöntemle GTT uygulamalarının %50 azaldığını belirtmektedirler (120).

Glikolize Hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümü

GDM taramasında araştırılmış olan bu ölçümlerin sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır (121). Ancak tedavinin takibinde yararları olabilir.

HbA1c: Glikozile hemoglobin insan eritrositlerinde düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin N terminal amino grupları ile glikozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır (122). Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş olarak ve enzimatik olmayan bir yolla oluştuğunu göstermektedir. Bu nedenle, glikozile hemoglobin ölçümünün 4 ile 6 haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur (123). Kan glukoz yoğunlukları normalde aşarsa, glikoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır. Bu glikoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık 2-3 ay önceki plazma glukoz değerleri hakkında bilgi verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir.

GDM'un Tanısının konulması

İki aşamalı test

Birleşik Devletler ve dünyada birçok ülkede ensık kullanılan tanı testi iki aşamalı tanı testidir. Başlangıçta aç olmadan verilen 50 gr glukoz solüsyonundan 1 saat sonra plazma glukoz değeri 140 mg/dl (7.8 mmol/L)' yi aşarsa 100 gr , 3 saatlik glukoz yükleme

testi yapılır. Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değerlerdir. (Tablo – B11). Duyarlılığı arttırmak için daha düşük eşik değerler alındığında daha fazla GDM tanısı alan gebe ortaya çıkacaktır ve yapılan pek çok çalışmada eşik değerler arasında perinatal morbidite açısından anlamlı bir farkın olmadığını belirtilmektedir. Bu yüzden Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansında düşürülmüş Carpenter ve Coustan Kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Schwartz ve arkadaşlarının yaklaşık 9000 gebe üzerine yaptığı bir çalışmada Ulusal Diyabet Veri Gurubu (NDDG) ile Carpenter & Coustan eşik değerlerinin perinatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmasında, düşük eşik değerlerde GDM tanısı alan gebe sayısı % 54 artmış bulundu ancak uygun tedaviyle 4000 gr'ı aşan bebek sayısı %17.1 'den % 16'ya ,4500 gr'ı aşan bebek sayısı ise %2,95'den %2.91'e indirildiği ortaya kondu (124) .

Tek aşamalı Test

Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Gurubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanısı için 75 gr testi önermektedir. Bu test gebe olmayan erişkinlerde uluslar arası kabul edilen tanı testidir. Tek aşamalı WHO kriterleri hem GDM hem de bozulmuş glukoz toleransını (Impaired Glucose Tolerance, IGT) tanımlar (131). Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansı tek aşamalı testi, perinatal sonuçlar üzerinde yeterli kanıt olmadığını da belirterek iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımladı (1). Pettitt ve arkadaşları geniş serilerinde tek aşamalı testi uygulamasının daha kolay, daha ucuz, gebe olamayanlarla daha karşılaştırılabilir olduğunu öne sürdü (125). Ayrıca hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması tek aşamalı testin avantajlarındandır.

Tanı kriterleri

GDM 'un kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2 saatlik 75 gr testi önermekte (131) ve Carpenter ve Coustan 'ın eşik değerlerini uygun görmektedir. Ayrıca venöz ya da kapiller kandan yapılan ölçümleri kabul etmektedir. Birleşik Devletlerde ise GDM tanısı için 3 saatlik 100 gr test yapılmaktadır (11). ACOG Eşik değerler konusunda ise hem Carpenter ve Coustan'ın hem de NDDG'un eşik değerlerinin kullanılabileceğini bildirmektedir. (Owen ve arkadaşlarının Birleşik Devletlerdeki fiili uygulamaya dair yaptıkları araştırmalarında %77

oranında NDDG'un eşik değerlerinin kullanıldığı anlaşılmıştır (13)).

TABLO – B11 : 100 GR ve 75 GR OGTT eşik değerleri

Zaman	Tam Kan* O'Sullivan - Mahan	Venöz** (Plazma/Serum) Somogyi-Nelson tekniki ile	Venöz*** (Plazma/Serum) (Glukoz oksidaz / Hekzokinaz) Carpenter&Coustan
Açlık	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1.saat	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2.saat	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3.saat	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl

* Orijinal O'Sullivan ve Mahan değerleri,1964, (126)

** National Diabetes Data Group : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;18:1039-42

*** Carpenter ve Coustan'ın önerdiği düzeltilmiş değerler,(Glukoz oksidaz tekniği ile) 1982, (128).

Tablo – B12 : Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterleri

Zaman	NDDG 100 gr OGTT	ADA 100 gr /75*gr OGTT	WHO 75 gr OGTT	EASD 75 gr OGTT	CDA 75 gr OGTT	NZSSD 75 gr OGTT
Açlık	105 mg/dl	95* mg/dl	126 mg/dl	108 mg/dl	95 mg/dl	99 mg/dl
1.saat	190 mg/dl	180* mg/dl			180 mg/dl	
2.saat	165 mg/dl	155* mg/dl	140 mg/dl	162 mg/dl	160 mg/dl	162 mg/dl
3.saat	145 mg/dl	140 mg/dl				

NDDG : Natioanl Diabetes Data Group (127)

ADA : American Diabetes Association (129)

WHO : World Health Organisation (131).

EASD: European Association for the Study of Diabetes (132)

NZSSD: New Zealand Society for the Study of Diabetes

CDA: Canadian Diabetes Association (133)

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır (134) :

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.

3-En az üç gün kesintisiz diyet (günde en az 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4-Test süresince hasta oturur durumda olmalı, efor sarfetmemelidir.

75 gr veya 100 gr OGTT sonrasında, Tablo B8'deki kan glikozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur .

75 veya 100 gr OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT'de tek değerde anormallik saptanırsa 32'inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastalarda makrozomi ve polihidramniyoz riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. 50 gr glikoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (135). 75 veya 100 gr OGTT bulantı ve kusma gibi nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gr glikoz ile intravenöz glikoz tolerans testi (% 50'lik glukoz çözeltisinden 50 ml) ya da "jelibon" testi yapılabilir.

GDM'lu kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glisemik durumlarını araştırmak için 75 gr OGTT yapılmalıdır.

MATERYAL VE METOD

İleriye yönelik, olgu kontrollü çalışma olarak planlanan araştırmamız, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Etik Kurulun' dan onay alınarak yapılmış ve İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: T-731/13092005) .

Temmuz 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğine başvuran ve araştırmamıza katılmaya onay vermiş 260 gebe çalışmaya alındı.

Gestasyonel diyabet (GDM) için tanımlanmış risk faktörleri (110) ; Gebe yaşının 25 yaş üzerinde olması, geçirilmiş GDM öyküsü, birinci derece akrabalarında DM olması, daha önce 4000 gramdan ağır bebek doğurma öyküsü, fetal kayıp hikâyesinin olması, gebelik öncesi vücut kitle indeksinin 27 kg/m²'den fazla bulunması, bozulmuş glukoz intoleransının (BGT) olması, glukozürinin varlığı, polikistik over sendromu varlığı ve hipertansiyon olarak belirlendi. Bu risk faktörleri tüm olgu grubunda sorgulandı.

Çalışmaya, gebelik öncesinde Tip I veya Tip II DM'u olan gebeler, çoğul gebelikler, tanısı konmuş alan endokrinopatisi, böbrek ve karaciğer hastalığı olanlar ve 18 yaşın altındaki gebeler ile insülin salgısına ya da duyarlılığına etki edebilecek ilaç kullanan gebeler çalışma grubuna alınmadı.

Gebe polikliniğimize başvuran gebelere GDM taraması için 24-28. gebelik haftaları arasında iki saatlik, 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) uygulandı. OGTT' deki eşik değerler, ADA'nın 2003'de önerdiği gibi (129), Carpenter ve Coustan' in tanı kriterleri olan, serumda açlık glukozunun 95 mg/dl (5,3 mmo/L), birinci saatte 180 mg/dl (10 mmol/L), ikinci saatte 155 mg/dl (8,6 mmol/L) olarak kabul edildi ve eşik değerleri aşan iki glukoz değerli varlığında ya da 200 mg/dl (11,1 mmol/L) aşan herhangi bir glukoz değerli varlığında gebeye GDM tanısı konuldu. Eşik değerleri aşmış tek glukoz değerli varsa gebeye üç saatlik, 100 gr OGTT uygulandı. OGTT' deki eşik değerler, Carpenter ve Coustan' in tanı kriterleri olan ,serumda açlık glukozunun 95 mg/dl (5,3 mmo/L), birinci saatte 180 mg/dl (10 mmol/L), ikinci saatte 155 mg/dl (8,6 mmol/L), üçüncü saatte 140 mg/dl (7,8 mmol/L) olarak kabul edildi ve eşik değerli aşan iki değer varlığında yada 200

mg/ dl aşan herhangi bir değer varlığında gebeye GDM tanısı konuldu. 75 gr OGTT'de sadece tek eşik değeri aşan glukoz düzeyi saptanan hastalar için literatürde net tanımlamalar olmamasına rağmen, Bozulmuş Glukoz Toleransı olarak değerlendirildi ve bu hastalara 100 gr OGTT uygulandı.

Plazma glukoz değerleri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak, otomatik cihaz ile yapıldı. (Hitachi model 917. Örnekler arası Değişim Oranları (CV) 93.33 mg/dl ve 238,6 mg/dl ortalama derişimlerde sırasıyla %0.90 ve %0,77. Örnek içi Değişim Oranları (CV) 98,9 mg/dl ve 253,4 mg/dl ortalama derişimlerde sırasıyla 1.62% ve 1.70%).

Açlık kan glukozu için alınan kanda HbA1c ve insülin düzeyleri de bakıldı. HbA1c likid kromatografi yöntemi ile (Hemoglobin Alc, 5 ml heparinli tanı kanda, kantitatif bir metodla hazır ticari kit kullanılarak tayin edildi. (Glyc-Affin. GHb, Isolab Inc. Ohio, USA 44321). En iyi sonucu elde etmek için fraksiyonlar kan örneklerinin alımından itibaren bir saat içinde okundu. Kullanılan kit için absorbans değerlerinin normal sınırları; $X=0.10-1,0$, $Y=0.15-0.60$ idi.)

Açlık insülin düzeyleri ise radioimmunoassay (RIA) yöntemi ile bakıldı. (IMMULITE 2000, DPC Inc. USA, L2KIN2, duyarlılığı 2mIU/ml). İnsülin direnci Matthews ve arkadaşlarının tarif ettikleri gibi hesaplandı (138). Bu formüle göre, insülin direnci skoru (HOMA-IR) ; açlık plazma glukoz düzeyi (mmol/L) ile açlık plazma insülin düzeyinin (mU/L) çarpımının, 22,5 sabitine bölünmesiyle hesaplandı.

Ayrıca başvuran gebelerde 75 gr OGTT için geldiklerinde kiloları (Gebelik öncesi kiloları da sorularak kilo artışı kaydedildi. Vücut Kitle İndeksleri (BMI) gebelik öncesi kiloları (kg) boylarının (mt) karesine bölünerek hesaplandı. Gebelik öncesi BMI' leri 1995'de WHO Uzmanlar Komitesinin önerdiği şekilde aşağıdaki gibi değerlendirildi (139). (<19.8 kg/m²= Zayıf ,19.8 – 26 kg/m²= Normal ,26 – 30 kg/m²= Fazla Kilolu ,>30 kg/m²= Obez)

Arteriyal kan basınçları (Cıvalı manometre ile, sol koldan, en az 15 dakika dinleme sonrası) ölçüldü. Simfiz-fundus mesafeleri ve karın çevreleri mezüre ile ölçülerek kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen gebelerde birinci ve ikinci üç ayda iki kez idrarda glukoz araştırıldı. (Combi Screen 11SYS, Analyticon Biotechnologies, AG, D35104, Lichtenfels, Almanya), ++ ve üzerindeki değerler (yaklaşık 5,6 mmol/L) glukozüri olarak kabul edildi.

Tüm gebelerin doğumlarına kadar düzenli takipleri yapıldı. Doğum haftası, doğum tartısı, bebek doğum Apgar skorları kaydedildi. Doğumlarını klinik dışında yapan gebelere telefon ile ulaşıp gebelik sonu kiloları, doğum şekilleri ve doğum kiloları öğrenildi.

75 ve 100 gr OGTT 'de iki değer pozitif çıkan gebeler CTF İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğine yönlendirildi ve uygun görülen diyet ve/veya insülin tedavisine başlanıp takiplerine her iki poliklinikte de devam edildi. Şayet polihidramniyos ve/veya makrozomi geliştirse kaydedildi.

Polihidramniyos, Moore ve arkadaşlarının tarif ettiği teknikle değerlendirildi (140). Uterus dört kadrana ayrıldı ve kordon ve fetal kısım içermeyen en derin cep dikey olarak ölçülerek toplandı. Toplam (Amniyotik sıvı indeksi) 25 cm'yi aştığında (> 95.persantil) polihidramniyos olarak tanımlandı.

Doğum ağırlıkları Battaglia ve arkadaşlarının tanımladıkları klasik persantil eğrileri kullanılarak değerlendirildi (141). Doğum ağırlıkları gebelik haftasına göre 90. persantilin üzerinde olanlar (35. gebelik haftasında 3,425 gr; 36. gebelik haftasında 3,500 gr; 37. gebelik haftasında 3,590 gr; 38. gebelik haftasında 3,700 gr; 39. gebelik haftasında 3,790 gr; 40. gebelik haftasında 3,920 gr; 41.gebelik haftasında 4,040 gr; 42. gebelik haftasında 4,200 gr) ve takiplerde ultrasonografi (Siemens Sonoline, Adara Model, Siemens AG, Erlangen, Almanya) ile yapılan tahmini fetal ağırlık , gestasyon haftasına göre 90. persantilden fazla olanlar LGA (Gestasyon haftasına göre iri bebek, Large for gestational age) olarak tanımlandı.

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra, 2 kez, en az 15 dakika dinlenme sonrası bakılan kan basıncının 140/90 mmHg' yi aşması ve idrarda >+2 veya >0,3 gr/gün proteinüri varlığı olarak tanımlandı. Preterm eylem ise 37.gebelik haftasından erken olan doğum olarak tanımlandı. GDM tanısı alan gebelere doğumdan 6 hafta sonra 75 gr OGTT yaptırılmaları için öneride bulunuldu.

Tüm sonuçlar ortalama olarak (\pm Standart Sapma) belirtildi. Ölçülebilir değişkenleri karşılaştırmak için Student-T testi, sayılabilir değişkenler için ise ki-kare testi kullanıldı. p

değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi. Duyarlılık, seçicilik ve eğri altında kalan alan hesaplamaları için ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri çıkarıldı. Hesaplar Windows için SPSS Vers. 11.5 programı (SPSS Release 11,5, SPSS inc., Chicago, IL, USA) ile Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı' nın yardımlarıyla yapıldı.

BULGULAR

Ağustos 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arası Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği' ne 28 gebelik haftasından önce gebelik takibi için başvuran 260 gebeden 60 tanesi (15 tanesi hipotiroidi, beş tanesi hipertiroidi, beş tanesi Tip II DM, iki tanesi Tip I DM, bir tanesi Wilson Hastalığı, bir tanesi Kronik Böbrek Yetmezliği, bir tanesi Sistemik Lupus Eritematozus ve glukokortikoid kullandığı için, 15 hasta da gebelik takiplerine devam etmediği ve 15 hasta da doğumlarını il dışında yaptıkları için) çalışmaya dâhil edilmediler.

Çalışmamıza alınan 200 gebenin klinik özellikleri Tablo D1'de gösterilmiştir. Çalışma gurubumuzdaki gebelerin ortalama yaşı $28,6 \pm 5,13$ idi. Obstetrik özgeçmişleri incelendiğinde; 133 gebenin (%66,5) hiç doğum yapmamış, 67 gebe (%33,5) bir doğum yapmış, 11 gebe (%5,5) iki doğum yapmış, 4 gebenin (%2) ise 3 doğum yapmış oldukları öğrenildi. Gebelerin gebelik öncesi ortalama kilosu $60,72 \pm 9,42$ kg, ortalama boyları $1,61 \pm 0,05$ mt, ortalama BMI' leri $23,41 \pm 3,72$ kg/m² olarak hesaplandı. (Tablo –D1)

Tablo – D1 : Çalışmaya dahil edilen gebelerin klinik özellikleri

Klinik Özellik	Ortalama (n - %)	SS* (\pm)
Yaş	28,85	5,52
<i>Parite</i>		
0	112 (% 56)	
1	68 (% 34)	6,63
2	14 (% 7)	
>3	6 (% 3)	
<i>Boy (mt)</i>	1,61	0,058
<i>Gebelik öncesi kilo (kg)</i>	60,72	9,76
<i>BMI (kg/m²)</i>	23,41	3,73
<i>OGTT'nin yapıldığı hafta</i>	25,2	1,08
<i>Sigara kullanımı</i>	33 (% 16,5)	

*SS: Standart Sapma

Çalışmamızda GDM tanısı için kullanılan 75 gr OGTT' de 39 gebede (%19,5) iki eşik değeri aşan glukoz değerleri saptandı ve bu gebelere GDM tanısı konuldu. 75 gr OGTT'de tek eşik değeri aşan 27 gebe (%13,5), Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) olarak yorumlandı ve bu gebelere 100 gr OGTT uygulandı. BGT olan 24 gebede 100 gr OGTT'de iki eşik değeri aşan glukoz değerleri yoktu ancak 3 gebede iki eşik değeri aşan glukoz değerleri izlendi ve bu gebelere de GDM tanısı konuldu. Böylece GDM' li gebe sayısı 42 (%21) olarak saptandı (Tablo – D2).

Tablo – D2: Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterlerine göre çalışma gurubumuzdaki GDM sıklıkları

Kuruluş	N	%
EASD*	29 / 200	14,5
ADA**	42 / 200	21
WHO***	50 / 200	25

EASD*: European Association for the Study of Diabetes (132)

ADA** : American Diabetes Association (129)

WHO*** : World Health Organisation (131).

GDM için tanımlanmış risk faktörleri incelendiğinde çalışmaya dâhil edilen 50 gebe (% 25) hiç bir risk faktörüne sahip değilken, 79 gebe (% 39,5) tek risk faktörüne, 36 gebe (% 18) iki risk faktörüne, 36 gebenin (% 18) ise ikiden fazla risk faktörüne sahip olduklarını saptadık. (Tablo – D3)

Tablo – D3 : Normal ve GDM’li gebelerde Risk Faktörü sayılarının karşılaştırılması

Risk Faktörü	Normal Gurup n: 158	GDM Gurubu n: 42	Toplam n: 200
0 } Düşük Riskli Gurup	48 (% 30,3)	2 (% 4,7)	50 (% 25,5)
1 }	77 (% 48,7)	2 (% 4,7)	79 (%39,5)
2 }	29 (%18,3)	7 (% 16,6)	36 (% 18)
3 } Risk Gurubu	4 (% 2,5)	18 (% 42,8)	22 (% 11)
4 }	(-)	10 (% 23,8)	10 (% 5)
5 }	(-)	4 (% 9,5)	4 (% 2)

Hiç risk faktörü içermeyen gebeler *Düşük Riskli Gurup* olarak tanımlandı. (50 gebe -%25), Düşük Riskli Gurupta 50 gebe (%25) vardı. Bunlar içinde sadece iki gebede (% 4) GDM tanısı konuldu (Tablo –D4).

Tablo – D4: Risk Guruplarında GDM görülme oranları

Risk Gurupları (n: 200)	Normal Glukoz Toleransı (n: 158)	GDM (n: 42)
Düşük Riskli Gurup (n: 50 - % 25)	49 (% 30,3)	2 (% 4,7)
İki Risk faktörü içeren Gurup (n:115 - %57,5)	107 (% 67,7)	8 (% 19)
≥ 3 Risk faktörü içeren Gurup (n:35 - %17,5)	3 (%1,8)	32 (% 76,1)

Risk faktörlerinin GDM' ye eşlik etmeleri kıyaslandığında GDM' ye en sık eşlik eden risk faktörünün anne yaşı olduğu (38 gebe -% 90,4), en nadirinin ise hipertansiyon olduğu (6 gebe - %14,2) görüldü. (Tablo – D5, D6)

Tablo –D5: Risk faktörlerinin sıklıklarının Normal ve GDM olan gebelerde karşılaştırılması

Risk Faktörü	Normal Gurup n: 158	GDM Gurubu n: 42	Toplam n: 200	p
> 25 Yaş	97 (% 61,3)	38 (% 90,4)	135 (% 67,5)	<0,001*
Birinci derece akrabada DM	38 (% 24,05)	33 (% 78,5)	71 (% 35,5)	0,001*
BMI > 27 kg/m ²	6 (% 3,7)	22 (% 52,3)	28 (% 14)	0,004*
Geçirilmiş GDM	2 (% 1,2)	17 (% 40,4)	19 (% 9,5)	<0,001*
Polikistik over	5 (% 3,1)	9 (% 21,4)	16 (% 8)	0,008*
> 4000 gramın üzerinde doğum	1 (% 0,6)	7 (% 16,6)	8 (% 4)	0,001*
Hipertansiyon	3 (% 1,8)	6 (%14,2)	9 (% 4,5)	0,012*

(*p< 0,05)

Tablo – D6: Normal ve GDM olan gebelerde klinik özelliklerin karşılaştırılması

Klinik Özellik	Normal (n: 158)	GDM (n: 42)	Toplam (n: 200)	Ki-kare	p
Yaş					> 0,05
< 25	49 (% 31)	3 (% 7,1)	52 (% 26)		
25 – 29	52 (% 32,9)	16 (% 38)	68 (% 34)		
30 – 35	33 (% 20,8)	7 (% 16,6)	40 (% 20)		
> 35	24 (% 15,1)	16 (% 38)	40 (% 20)	14,91	0,002*
Parite					
0	91 (% 45,5)	19 (% 9,5)	110 (% 55)		
1	50 (% 25)	19 (% 9,5)	69 (% 34,5)		
2	11 (% 5,5)	4 (% 2)	15 (% 7,5)		
> 3	6 (% 3)	0	6 (% 3)	4,58	0,205
BMI (kg/m ²)					
< 19,8	27 (% 13,5)	0	27 (% 13,5)		
19,8 – 26	118 (% 59)	15 (% 7,5)	133 (% 66,5)		
26 – 30	12 (% 6)	18 (% 9)	30 (% 15)		
> 30	1 (% 0,5)	9 (% 4,5)	10 (% 5)	60,25	<0,001*
Gebelik öncesi kilo (kg)	58,25 +/- 7,3	69,95 +/- 8,3			<0,001*
Gebelik süresince kilo artışı (kg)	9,52 +/- 2,78	13,55 +/- 2,75			<0,001*
Karın Çevresi (cm)	91,39 +/- 4,42	99,17 +/-6,60			<0,001*
Sinfiz – Fundus Mesafesi (cm)	24,46 +/- 1,5	25,81 +/- 1,8			0,001*
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	103,7 +/- 9,1	109,4 +/- 10,2			0,018*
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	67,6 +/- 9,1	73,81 +/- 9,1			0,001*
Sigara Kullanımı	19 (%12)	14 (% 33,3)		10,93	0,001*

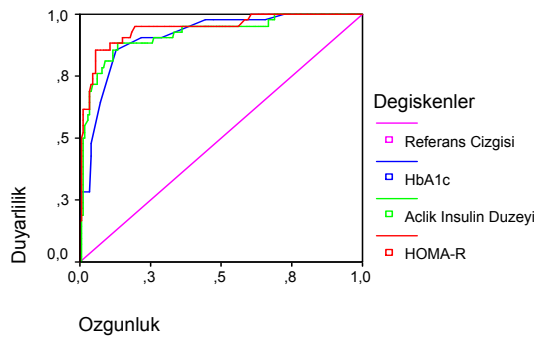
(*p< 0,05)

75 gr OGTT' de Açlık kan glukoz düzeyi, birinci saat glukoz düzeyi, ikinci saat glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi, HOMA-R ve HbA1c düzeyleri karşılaştırıldığında, bu altı değişkenin de GDM' li gurupta Normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. (Tablo – D7)

Tablo – D7: Normal ve GDM olan gebelerde 75 gr OGTT' deki Glukoz, Açlık insülin HOMA-R, HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal (n: 158)	GDM (n: 42)	p
Açlık kan Glukozu (mg/dl)	85,44 ± 7,1	97,64 ± 8,1	<0,001*
1. Saat kan Glukozu	154,32 ± 20,2	201,74 ± 19,5	<0,001*
2. Saat kan Glukozu	114,5 ± 21,1	159,79 ± 20,1	<0,001*
Açlık insülin düzeyi (mIU/ml)	6,16 ± 2,14	12,89 ± 3,1	<0,001*
HOMA-R (mmol.mIU/L)	1,29 ± 0,41	3,12 ± 0,81	<0,001*
HbA1c (%)	4,61 ± 0,4	5,37 ± 0,52	<0,001*

Şekil - E1: HbA1c, Açlık İnsülin düzeyi ve HOMA-R değerlerinin ROC Eğrileri



Normal gebeler ile GDM'li gebelerin gebelik sonuçlarını karşılaştırdığımızda, doğum haftalarının dışında anlamlı farklılıklar gözlemedik. (Tablo – D8)

Tablo – D8: Normal ve GDM olan gebelerde Gebelik Sonuçlarının karşılaştırılması

	Normal (n: 158)	GDM (n: 42)	Toplam (n: 200)	LR	p
Fetal Kayıp	Yok	Yok	0		
Fetal Anomali	1 (% 0,6) (Pelvikaliyektazi)	3 (% 7,1) 1 Pelvikaliyektazi 1 Özafagus atrezisi 1 Membranöz VSD¥	5 (% 2,5)	8,24	0,007*
Makrozomi	2 (% 1,2)	11 (% 26,1)	13(% 6,5)	26,4	<0,001*
Polihidramniyoz	Yok	4 (% 9,5)	8 (% 4)	19,4	<0,001*
Preeklampsi gelişimi	2 (%1,2)	6 (% 14,2)	8 (% 4)	9,23	0,003*
Preterm doğum	2 (%1,2)	6 (% 14,2)	8 (% 4)	9,23	0,003*
Sezaryen ile doğum	48 (% 30,3)	20 (% 47,6)	68 (%34)	6,62	0,002*
Müdahaleli doğum	1 VEŞ	4 VEŞ 1 FEα	6 (% 3)	7,66	0,007*
Ortalama doğum haftası	38,1	37,4			0,18
Ortalama doğum tartısı (gr)	3279	3679			0,001*

(*p< 0,05)

(LR: Likelihood Ratio, VSD¥ : Ventriküler Septal Defekt, VEŞ :Vakum Ekstraksiyon, FEα: Forseps Ekstraksiyon)

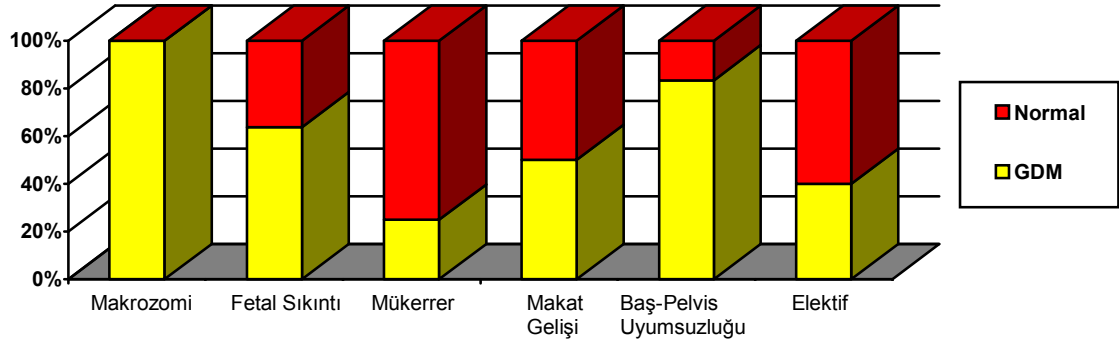
Çalışmamızda GDM tanısını koyduğumuz gebeleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Diyabet Polikliniğine yönlendirilerek ve 42 GDM olan gebeye 2200 kilokalorilik diyet başlandı. Bunlar arasında diyet ile düzenlenemeyen 5 gebeye İnsülin tedavisi başlandı. İnsülin tedavisi alan gebe oranı % 12 bulundu.

Takiplerde 11 gebede (% 5,5) ultrasonografik tahmini fetal ağırlığın 90. persantilin üzerinde (> +2SD) olduğunu (LGA fetus) ,8 gebede (% 4) ise polihidramniyoz, 3 fetusta pelvikaliyektazi,1 fetusta özafagus atrezisi saptadık. GDM tanısı alan gebelere fetal ekokardiyografi yapıldı. Bir tanesinde membranöz tip VSD saptandı.

Perinatal ölüm ve sağ kalım oranları irdelenirken, klinik dışında doğum yapan gebeler hariç tutuldu. Tüm fetuslar canlı doğdu. Normal gebelerde - 37 gebelik haftasından önce doğum yapanlar ve çoğul gebelikler çıkartıldığında - ortalama doğum ağırlığı 3279 gr , GDM'li gebelerde ise 3679 gr olduğunu gözledik. 8 gebede (% 4) Preeklampsi gelişti. 8 gebe (%4) 35 gebelik haftasından önce doğum yaptı.

132 gebe (% 66) normal vaginal doğum, 68 gebe (% 34) sezaryen ile doğum yaptı. 6 müdahaleli doğum oldu (%3). Bunlardan 4 tanesine vakum, 2 tanesine de forseps uygulandı. 1 hastada omuz distosisi gelişti. 11 gebe (%5,5) 4000 gramın üzerinde bir bebek doğurdu. 13 gebe de SGA bebek doğurdu.

Şekil – D1 : Sezaryen oranlarının normal ve GDM 'lu hastalarda karşılaştırılması



Sezaryen ile doğum kararlarına bakıldığında en sık nedenin makrozomi ve fetal sıkıntı olduğunu gördük (11 – 11 gebe). Preeklampsik gebelerin hepsi sezaryen ile doğurtuldu. 10 gebede fetal sıkıntı gelişti ve sezaryen ile doğurtuldular. (Şekil - 1) Hiç bir fetal kayıp izlenmedi. Bir bebekte VSD, bir bebekte posterior uretral valv ve bir bebekte özafagus atrezisi saptandı.

TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ; “ gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen, her derecedeki glukoz toleransının bozulması” olarak tanımlanır (1,2,3,4). Uluslararası Diyabet Konferans Çalışma Guruplarının çabalarına rağmen GDM için tüm dünyada kabul görmüş bir tarama, tanı, takip ve tedavi yöntemi bulunmamaktadır (142).

Ülkemizde ise konu üzerine geniş serilerde araştırmalar ne yazık ki bulunmamaktadır. Ankara'dan yayınlanan 1000 gebede yapılan bir çalışmada GDM sıklığı %6,6 bulunurken, Trabzon'dan yayınlanan, 807 gebenin dâhil edildiği başka bir çalışmada ise GDM sıklığı %1,23 olarak saptanmıştır. Her iki çalışmada da 50 gr glukoz tarama testi ardından 100 gr OGTT uygulanmıştır (152,153). Eskişehir'den yayınlanan 3548 hastanın dâhil edildiği 10 yıllık gözlemsel çalışmada GDM sıklığı %3,1 olarak bulunmuştur (154).

Çalışma grubumuzda, ADA' nın 2003 yılında Uzmanlar Komitesinin önerilerine (130) göre Carpenter ve Coustan' ın tanımladıkları eşik değerlerler kullanıldığında, GDM sıklığı % 21 olarak belirlendi. GDM sıklığının hasta grubumuzda, literatürde belirtilen sıklıklardan fazla olmasının nedeninin, kliniğimizde riskli gebeleri takip biriminin (Perinatoloji Bilim Dalı) bulunması nedeniyle kliniğimizin referans kliniği olmasından kaynaklandığı sonucuna varıldı.

Normal gebelikte glukoz ve yağ metabolizmasındaki değişimler, fetusun gelişimi için gerekli yakıt ve besin maddelerinin sağlanabilmesi için evrimleşmiştir. Gebelik bittikten sonra bu değişimler geriler. Bundan dolayı gebelikteki metabolik değişimler her ne kadar “fizyolojik” görünmeseler de “fizyolojik değişimler” olarak adlandırılırlar. GDM gelişiminde temel sorunun gebelik süresince giderek artan çevre dokulardaki insülin direncinin olduğu ortaya konmuştur (143). Fötüsün gelişimi için gerekli olan bu fizyolojik değişim, fötüsün ve annenin aleyhine işleyen bir sürece dönüşüp Gestasyonel diyabete neden olmaktadır.

Gebe metabolizmasının gebeliğe kendini uyarlarlarken oluşan değişimler sırasında nerede “patoloji”nin başladığı, nerede müdahale gerektiği, literatürdeki karmaşıklıktan da anlaşılacağı üzere belirgin değildir. Ancak GDM geçirmiş kadınlar ve onların çocuklarında uzun yıllar takipler ile yapılan araştırmalar göstermiştir ki; GDM geçirmiş kadınlarda ileriki

yaşamlarında Tip II DM gelişme riski anlamlı olarak artmıştır (144). Bu kadınlarda uygun takip ve yaşam tarzı değişiklikleriyle Tip II DM gelişmesi geciktirilebilmekte ya da önlenilmektedir (145). Benzer şekilde GDM olan kadınların çocuklarının ileriki yaşamlarında obezite ve DM açısından risk altında olduğu bildirilmektedir (146). GDM' nin birçok popülasyonda %5'in altında olması taramanın gereksiz olduğunu düşündürse de perinatal mortaliteyi dört kat arttırdığı dikkate alındığında bu hastalık taranmaya değer gözükmemektedir (10).

Bu durumda, GDM 'nin taraması, tanısı ve tedavisi bir gebelik sorunu olmayı aşmış, bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla GDM taraması üzerine son 20 yılda pek çok görüş ileri sürülmüştür. GDM' yi saptamak için tüm gebeler OGTT ile tarandığında ortaya ciddi bir maliyet çıkmaktadır. Dünyada en sık kullanılan iki aşamalı testin tekrar edilebilirliğinin zor olması, neden olduğu bulantı, kusma ve fenalık hissi gibi yan etkiler ve ikinci teste kadar geçen sürede gebede yarattığı gerginlik araştırmacıları taramada yeni arayışlara yönlendirmiştir. Bunun bir yansıması olarak, GDM' un taraması için son yıllarda "Seçici Tarama" nın ön plana çıktığı görülmektedir. (11,110,130). Bu görüşe göre tüm gebeler yerine, GDM için tanımlanmış risk faktörlerine sahip olan gebeler taranırsa, tarama maliyetleri önemli oranlarda azaltılabilecektir. Naylor ve arkadaşlarının yaptığı araştırmanın sonuçlarına göre, hiçbir risk faktörü içermeyen gebelerde GDM görülme sıklığının %2'nin altında olduğu belirtilmiştir (86).

Bizim çalışma grubumuzda, tanımlanmış risk faktörleri incelendiğinde 50 gebenin (%25) herhangi bir risk faktörüne sahip olmadığı, 115 gebenin (%57,5) en az iki risk faktörüne sahip olduğunu, 36 gebenin ise (%18) üç ve daha fazla risk faktörüne sahip olduğunu saptadık (Tablo –D3). Hiçbir risk faktörüne sahip olmayan grupta sadece iki gebeye (% 4) GDM tanısı konuldu. Bunun yanında, üç ve daha fazla risk faktörü içeren gebelerde ise 3 gebede (%1,8) normal glukoz toleransının olduğu görülmüştür.

Bir başka deyişle, Düşük Risk Grubunu hiç taramamış olsaydık, tüm hasta grubununun %25'ini taramak zorunda kalmayacaktık. Bu durumun önemli bir maliyet kazanımı sağlayacağı görülmektedir. Diğer taraftan GDM'u olan gebelerin %4'ü atlanmış olacaktır. Bu verilerin, literatürle karşılaştırıldığında diğer araştırmacıların verileriyle örtüşmekte olduğunu gördük (147).

Normal ve GDM olan gebelerin klinik özellikleri karşılaştırıldığında (Tablo -D5), GDM 'u olan gebelerin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede daha yaşlı, daha obez olduklarını saptadık. Ayrıca gebelik boyunca kilo atışları, karın çevreleri, sinfiz-fundus mesafeleri ve kan basınçlarının daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızdan çıkan diğer bir sonuç ta açlık glukoz düzeylerinin, açlık insülin düzeylerinin, HbA1c düzeylerinin ve HOMA değerlerinin GDM'u olan gebelerde anlamlı derecede yüksek olduğuydu. (Tablo- D6). Bu dört değişken için ROC eğrileri çizildiğinde eğri altındaki alan sırasıyla: HOMA-R için 0.943 (Standart Hata: 0,021, p: 0,000 , %95 CI), Açlık İnsülin Düzeyi için 0,919 (Standart Hata: 0,026, p: 0,000 , %95 CI), HbA1c için ise 0,912 (Standart Hata: 0,024, p: 0,000 , %95 CI) olarak hesapladık (Şekil -E2).

Çalışmamızda, kullanılan HOMA hesaplaması endokrinoloji ve kardiyoloji alanlarında literatürde pek çok araştırmada kullanılmasına karşın doğum hekimliği alanındaki kullanımına dair fazla çalışmaya rastlamadık. Normal glukoz toleransı olan gebelerde HOMA değeri $1,29 \pm 0,41$ iken, GDM'u olan gebelerde $3,12 \pm 0,81$ olarak saptadık. Ayrıca 75 gr OGTT' de glukoz değerleri tek eşik değeri aşan (Bozulmuş Glukoz Toleransı) 27 gebede HOMA değerleri normal glukoz toleransı olan gebelerden daha yüksekti. ($2,10 - 1,29$). Bonora ve arkadaşlarının HOMA-R için verdiği 2,77 değerini eşik değer olarak aldığımızda (149), GDM' u % 70 duyarlılıkta ve % 90 özgünlükte saptadığımızı gördük.

Çalışmamızda, literatürde konu üzerine yapılmış pek çok çalışmayla (150) benzer olarak normal ve GDM ' u olan gebelerin gebelik sonuçlarında anlamlı farklılıklar mevcuttu. GDM'u olan gebelerde fetal anomali, makrozomi, polihidramniyoz, preeklampsi gelişimi, erken doğum, ortalama doğum kiloları, sezaryen ve müdahaleli doğum oranları anlamlı olarak ($p< 0.05$) daha yüksek saptadık.

Sonuç olarak, sadece risk faktörü içeren gebeler, iki aşamalı test yerine tek aşamalı 75 gr OGTT yapılarak tarandığında tarama maliyeti yaklaşık %30 azalacaktır. Çünkü gebelerin yaklaşık %25'i risk faktörü içermediğinden taramaya gerek olmayacak, ayrıca iki aşamalı test yerine tek aşamalı test kullanılarak toplam maliyet yaklaşık %30 azaltılabilecektir.

Açlık insülin ve glukoz düzeylerinden hesaplanan, insülin direncinin göstergesi olan “HOMA” değerinin GDM saptanan olgularda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. HOMA değerinin tek aşamalı testle birlikte değerlendirilmesi durumunda testin seçici duyarlılığının arttığı belirlenmiştir. Ancak bu durumun da ek bir maliyet getireceği unutulmamalıdır.

SONUÇLAR

1. Risk faktörlerine göre GDM tarandığında, GDM' u olan gebelerin sadece %4'ünün atlandığı, buna karşın %25–30 oranında bir maliyet kazanımı sağlandığı görüldü.

2. GDM tarama ve tanısı için kullanılan tek aşamalı, iki saatlik 75 gr OGTT' nin duyarlılığı % 79, özgünlüğü ise % 83 olarak bulunmuştur.

Dolayısıyla 75 gr, tek aşamalı OGTT'nin GDM' un taraması ve tanısı için güvenilir bir test olduğu sonucuna varıldı.

3. GDM gelişiminde en önemli etkenlerden olan dokulardaki insülin direncinin saptanmasında HOMA-R indeksinin GDM'u olan gebelerde anlamlı ($p<0,05$) olarak yüksek olduğu bulunmuştur. HOMA değerinin tek aşamalı testle birlikte değerlendirilmesi durumunda testin seçici duyarlılığının arttığı belirlenmiştir. Ayrıca Bonora ve arkadaşlarının HOMA-R için verdiği 2,77 değerini eşik değer olarak alındığında (149), GDM' un % 70 duyarlılıkta ve % 90 özgünlükte saptandığı görüldü.

4. Açlık glukoz düzeylerinin, açlık insülin düzeylerinin ve HbA1c düzeylerinin GDM'u olan gebelerde normal glukoz toleransı olan gebelere kıyasla anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek olduğu saptandı.

5. Normal ve GDM' u olan gebelerin klinik özellikleri karşılaştırıldığında, GDM olan gebelerin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede daha yaşlı, daha obez olduklarını saptadık. Ayrıca gebelik boyunca kilo atışları, karın çevreleri, sinfiz-fundus mesafeleri ve kan basınçlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

6. GDM'u olan gebelerde fetal anomali, makrozomi, polihidramniyoz, preeklampsi gelişimi, erken doğum oranlarının, ortalama doğum kilolarının, sezaryen ve müdahaleli doğum oranlarının normal glukoz toleransı olan gebelere kıyasla anlamlı olarak ($p< 0.05$) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle GDM' un taranması gereken bir patoloji olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

Amaç: Gestasyonel Diyabetes Mellitusun (GDM) tek aşamalı, iki saatlik 75 gr Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile, risk faktörlerine göre seçici taramasının güvenilirliğini araştırmak. Ayrıca GDM gelişiminde önemli yeri olan insülin direncinin saptanması ve GDM’u olan gebelerin gebelik sonuçlarının normal glukoz toleransı olan gebelerle karşılaştırılması.

Yöntem ve Gereçler : Bu çalışma ileriye doğru, kohort niteliğinde olup, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine Temmuz 2005 ile Ağustos 2006 tarihleri arasında başvuran 24-28. gebelik haftalarındaki 260 gebeye iki saatlik, 75 gr OGTT yapıldı, açlık insülin düzeylerine bakıldı ve gebelik sonuçları incelendi.

İstatistiksel hesaplamalarda ki-kare testi, student-t testi ve ANOVA testi kullanıldı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Bulgular : Çalışmaya dâhil edilen 200 gebenin 39’unda (%19,5) iki saatlik 75 gr OGTT’ de iki eşik değeri aşan glukoz değerleri saptanıp GDM tanısı konuldu. Tek eşik değeri aşan 27 gebeye 3 saatlik 100 gr OGTT yapıldı ve 3 gebede iki eşik değeri aşan glukoz değerleri saptanıp GDM tanısı konuldu. Toplamda GDM’ u olan gebe sayısı 42’ye ulaştı (%21). Çalışma gurubunda açlık insülin düzeylerinin ortalama değeri 7,38 mIU/ml (Standart Sapma 3,4) olarak saptadık. Bu değer GDM’u olan gebelerde ortalama 11,98 mIU/ml (Standart sapma 3,33) iken normal glukoz toleransı olan gebelerde 6,16 mIU/ml (Standart Sapma 2,14) idi ($p < 0.05$). Ayrıca GDM’u olan gebelerde gebelik sonuçları karşılaştırıldığında; fetal anomali, makrozomi, polihidramniyoz, preeklampsi gelişimi, erken doğum, ortalama doğum kiloları, sezaryen ve müdahaleli doğum oranlarının normal glukoz toleransı olan gebelerden anlamlı olarak ($p < 0.05$) daha yüksek olduğunu saptadık.

Sonuç : GDM’ un taranmasının gerekli olduğu, GDM için seçici taramanın güvenilir olduğu ve hem tanı hem tarama maliyetinin %25–30 oranında azaltılabileceği, iki saatlik 75 gr tek aşamalı OGTT’nin GDM’ un taraması ve tanısı için güvenilir bir test olduğu ve gebelerde insülin direncinin değerlendirilmesinde HOMA-R yönteminin yeterli duyarlılık ve özgünlük değerlerine sahip olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler : Gebelik ve diyabet, gebelikte insülin direnci, gestasyonel diabetes mellitusta tarama, seçici tarama, gebelikte HOMA

ABSTRACT

Objective : This study was performed to prospectively evaluate the validity of a screening model for gestational diabetes (GDM) on the basis of clinical risk factors and also to evaluate the insulin resistance between women with GDM and normal glucose tolerance with the pregnancy outcomes.

Study Design : This study is a prospective cohort survey of 260 women at 24-28 weeks of gestation who were attending the antenatal clinic of İstanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between July 2005 and August 2006. Risk factors are determined using a questionnaire and 2 hour 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was routinely performed with fasting plasma insulin levels. Then the pregnancy outcomes were analyzed. The statistical analysis was performed using Chi-square and ANOVA method. $P < 0.05$ value was statistically significant.

Results : A total of 200 pregnant women added to study. 39 of them (19,5%) had GDM due to 2 hour 75 g OGTT. 27 women (13,5%) had a single value which was above the treshold levels and underwent a 3 hour, 100 g OGTT and 3 of them had GDM. 42 women (21%) had GDM in study group. The mean fasting plasma insulin level was 7,38 mIU/ml (SD:3,4). In GDM group fasting insulin level was 11,98 mIU/ml (SD:3,31) whereas in normal glucose tolerance group it was 6,16 mIU/ml (SD:2,14) ($p < 0,05$).

Conclusions : GDM should be screened. Under ideal conditions, sensitivity of the model was comparable by fasting glucose and 1 hour, 50 g glucose challenge test. Both screening and testing could be avoided in 25% of all pregnant women and we concluded that , HOMA is an useful estimate of insulin resistance in women with gestational diabetes.

Key Words : Diabetes and pregnancy, insulin resistance during pregnancy, gestational diabetes screening, selective screening, HOMA during pregnancy.

KISALTMALAR

GDM :	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
DM :	Diyabetes Mellitus
PGDM:	Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
ADA:	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Cemiyeti)
WHO:	World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)
NDDG:	National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Gurubu)
ACOG:	American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji)
DCCT:	Diabetes Control and Complications Trial Research Group (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu)
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
HbA1c:	Glukolize hemoglobin
HOMA-R:	(Homeostasis model of assesment) Değerlendirmede Denge Modeli
UKPDS :	The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (İngiltere Diyabet Koruma Çalışma Grubu)
LGA :	Large for Gestational Age (Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı)
SGA :	Small for Gestational Age (Gebelik haftasına göre az doğum ağırlığı)
RDS :	Respiratory distress syndrome (Solunum sıkıntısı sendromu)
HPL :	Human plasental laktojen
LDL :	Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
VLDL:	Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)
HCS :	Human (insan) koryonik somatomamotropini
GFR :	Glomerüler filtrasyon hızı
PGI2 :	Prostosiklin
IUGR :	Intrauterine growth restriction (Rahim içi gelişme geriliği)
PaO2:	Parsiyel oksijen basıncı
DAB :	Diyabetik anne bebeği
AKŞ :	Açlık kan şekeri
BMI :	Body mass index (Vücut kitle indeksi)

KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.1998;21:B161-7.
2. F. W. F. Hanna ,Screening for gestational diabetes; past, present and future., *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 2002;19, 351–358.
3. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes care* 1998;21,B9-13.
4. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*.1964,13:278-85.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2.nd ed. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1996:193-208.
6. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:99-105.
7. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Report. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768–773.
9. Hedderon MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degree of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2003;102:850–6.
10. Uludağ S. Gebelikte Diabet taraması. Ne zaman ? Nasıl yapılmalı ? .Beş Yıllık Bilimsel Etkinlikler Kitabı.1999; s 271-276.
11. ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. *Int J Gynecol Obstet* 1995,48:331–339.
12. Ergeneli MH. Diabetes mellitusun patogenezi ve sınıflaması. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, Kişnişçi HA, Gökşin E. Ankara 1996; sayfa: 368-72.
13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039 –57.
14. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1–B167.
15. Petersen, J.S., GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia*. 1996;39:1329–1333.
16. Sozen T. Gebelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji -temel ve Klinik- Kologlu S (ed) Medical Network*, 1'nci baskı Ankara 1996;5:501-512
17. Sheffield JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:6A.
18. Engalgau MM: Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785–791,
19. Sheffield JS. Maternal diabetes mellitus and infants malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100 ,925-930.
20. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):505–8.

21. Gellis SS, Hsia DY: The infant of diabetic mother. *Am J Dis Child* 1999;97:11.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
23. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabetes Med* 2003;20:506-507.
24. Garovic V. Hypertension in pregnancy: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1071-1076.
25. Hiilesma V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with preeclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1534-1539.
26. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:247-53.
27. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667.
28. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991;2:83-8
29. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999; 964-99
30. Catalano, P.M., Huston, L., Amini, S.B., and Kalhan, S.C.. 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.
31. Weng, J., et al. Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002;25:68-71.
32. Homko, C., Sivan, E., Chen, X., Reece, E.A., and Boden, G.. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86:568-573.
33. Winkler, G., et al.. Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2002;56:93-99. 43.
34. Retnakaran, R., et al.. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:3507-3512.44.
35. Retnakaran, R., et al.. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:799-800.
36. Tiikkainen, M., et al. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes. Res.* 2002; 10:859-867.
37. Damm, P., et al.. Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82:251-259.
38. Friedman, J.E., et al.. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.* 1999; 48:1807-1814.
39. Karam JH: *Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy.* 1992. Vol 21, 2:433-456
40. Brody A, Veland K, Kase N: *Endocrine disorders in pregnancy.* Appleton and Lange, 1989; 247-272,.
41. Kühl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.
42. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: *Carbohydrate metabolism in pregnancy.* XIV. Relationships between

- circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. *Metabolism* 1977; 26:151-156.
43. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopper A. (Eds): *Endocrinology in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161-175.
 44. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.
 45. Pagano G, Cassader M, Massobrio M: Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic state. *Horm Metab Res* 1980.12:177.
 46. Posner BI: Insulin metabolising enzyme activities in human placental tissue. *Diabetes* 1973.22:552.
 47. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981;304:1331-4.
 48. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co.4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999:964-995.
 49. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. *Diabetes* 40 suppl 1991.
 50. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerois, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in ratmothers and offspring during the perinatal period: Effect of postmaturity. *Metabolism* 1983;32:333-341.
 51. Cousins L: Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991 (40 suppl). 2:39-43,.
 52. Jovanović L, Peterson CM: Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient, *Diabetes Care* 5:24,1982.
 53. Damin P, Molsted-Pedersen L: Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1163.
 54. Sepe SJ, Connell FA, Geiss LS, et al: Gestational diabetes: Incidence, maternal characteristic, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985.34:13,
 55. Mills JL, Knoop RH, Simpson JL: The NICHD-Diabetes in Early Pregnancy Study: Pack of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. *N Eng J Med* 1988;318:671,
 56. Chung CS, Myrianthopoulos WC: Factors affecting risk of congenital malformations. Report from the Collaborative Perinatal Project, In *Birth Defects*, original article series (Bergsma D, ed.) Vol 11:10, pp.23-28. The National Foundation of March ve Dimes Symposia Specialists, Miami.
 57. Cousins L: Etiology and prevention of congenital anomalies among infants of overt diabetic women. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:481-498.
 58. Milunsky A: Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*,1982; 142:1030.
 59. Kucero J: Rate and type of congenital anomalies among off spring of diabetic women. *J Reprod Med*, 1971;7:73,
 60. Rauland TW, Hubbell JP, Nadas AS: Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 1973;8:815,
 61. Van Otterlo LC, Wladimiroff JM, Wallenburg HCS: Relationship between fetal urine production and amniotic fluid volume in normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes. *Br J Obstet Gynecol*, 1997;84:205,
 62. Alexander ES, Spitz HB, Clark RA: Sonography of polyhydramnios. *AJR*, 1992;138:434,
 63. Sadler TW, Hunter ES: Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*,

- 1987;157:190,
64. Freinkel N: Diabetic embryopathy and fuel mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Horm Metab Res*, 1988; 20:473,
 65. Kitmiller JL, Gavin LA, Gin GD: Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *JAMA*, 1991; 265:731.
 66. William N . Spellacy. *Diabetes Mellitus ve Gebelik*. Danforth *Obstetrik ve Jinekoloji*, yedinci edisyon , bölüm 21, sayfa 343-50.
 67. Lewis NJ. Teratogenesis from b-hydroxybutyrate during organogenesis in rat embryo organ culture and enhancement by subteratogenic glucose. *Diabetes* 1983;32:11.
 68. Cousins L: Pregnancy complications among diabetic women: Review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv*42(3):140-146,1987
 69. Thomas D, Gill B, Brown P: Salbutamol induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 2:438-443,1977.
 70. Schade DS, Eaton RP: The pathogenesis of diabetes ketoacidosis: A reappraisal. *Diabetes care* 2:296-302,1979.
 71. Kitmiller JL: Diabetes ketoacidosis and pregnancy, *contemp Obstet Gynecol* 20(l):141-147,1982.
 72. Cihat Şen, Seyfettin Uludağ, Rıza Madazlı, Vildan Ocak. *Diabet ve Gebelikte Klinik Yönetim, Perinatoloji Dergisi* .1993
 73. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202
 74. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clinics in perinatology* 1998; 25: 873-85
 75. Schaffif JA, Lockwood CJ, Lapinski R et al. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol* 1995; 12: 252-4). Ayrıca Lindsay ve ark (Moda M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulenemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17
 76. Moda M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulenemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
 77. Innes K, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence of a connection. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999;78:264–284.
 78. Yariv Yogev, MD, The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 1655-60
 79. Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Evans AT 3rd. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic , 1950-79, *Diabetic Care* 1984;4:539-47
 80. Wood NS, Marlow N, Castelor K, Gibson AT, Wilkinson AR, for the Epicure study. Neurologic and development disability after extreme preterm birth. *N Engl J Med* 2000;343:378–384.
 81. Coustan DR, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836,1985
 82. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al: Human versus animal insulin in the management of insulin-dependent Diabetes: Lack of effect on fetal growth. *Obstet Gynecol* 78:590,1991
 83. Weiss PAM. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism ? *BJOG* 2000;17:281-286
 84. Kalkhoff RK: Impact of maternal fuels and nutritional states on fetal growth. *Diabetes* 40(2):61,1991.

85. Menon RK, Sperling MA: Role of insulin in the fetus. *Indian J Pediatr* 58:31, 1991
86. Naylor CD. Toronto Tri-hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:607-616
87. Ostlund I. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003;26:2107-2111
88. Tamura RK, Dooley SL: The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin Obstet Gynecol* 34 (3):526,1991
89. Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL: Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1137,1989.
90. Csakany GM, Baranyi E, Simon J, et al: Early prediction of fetal macrosomia in diabetes mellitus. *J Perinat Med* 18:297, 1990
91. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J, et al: Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 157:703,1987
92. Landon MB, Mints MC, Gabbe SG: Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 160:115,1989
93. Rensberg KE, McKeown RE, McFarland KF, Irwin LS. Diabetes in pregnancy and cesarean delivery. *Diabetes Care* 1999;22:1561–1567
94. Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al: Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 9(5-6):484,1982
95. Coustan DR: Delivery timing mode and management, mReece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices* p.525. New York: Churchill Livingstone.
96. Ditzel J: Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Fed Proc* 38:2484,1989
97. Miodovnik M, Lavin JP, Harrington DL, et al: Effect of maternal hypoacidemia on the pregnant ewe and the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 144:585,1992
98. Philipps AF, Dubin JW, Matty PJ, et al: Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 16:653,1992
99. Bjork O, Persson B: Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 3:37,1981
100. Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenningsen NW: Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63(5):467, 1994.
101. Roberts AB, Pattison NS: Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience 1968-1987, *N Z Med J* 9: 103(889):21 1,1990.
102. William N: Spellacy Diabetes Mellitus complicating pregnancy. *Sciarra* 2:27,1987
103. John B O'Sullivan: Diabetes Mellitus After GDM. *Diabetes* 40:131,1991.
104. James E Everhart, David J Pettitt, Peter H Bennet and William C: Knowler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 41:235,1992.
105. Boyd E Metzger, David E Bybee, Norbert Freinkel, Richard L Phelps, Ruta M Radvany and Naomi Vaisrub: Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 34:111,1985.

106. Buschard, I Buch, M Molsted-Pederson, P Hougaard, C Köhl: Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *British Med J* 294:275,1987
107. James E Everthart, David J Pettitt, Peter H Bennet and William C: Knowler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 41:235,1992.
108. Olivia A Henry, Norman A: Beischer Long term implications of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clin Obstet and Gyn* 5:2,1991
109. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M: Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 30:755,1992.
110. Naylor DC. Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997;337:1591-6.
111. Danilenko-Dixon DR. Universal versus selective gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:798-802.
112. Williams CB. Effect of selective screening for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:418-21.
113. Coustan D. Maternal age and screening for gestational diabetes: A population based study. *Obstet Gynecol* 1989;73:557-561.
114. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women : use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:504-508.
115. Carr S. Screening for gestational diabetes mellitus: a perspective in 1998. *diabetes Care* 1998;21:B14-8
116. Wen SM. Impact of prenatal glucose screening on the diagnosis of gestational diabetes and on pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol* 152:1009-14
117. Lamar ME. Jelly beans as an alternative yo a 50 gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1154-7
118. Watson WJ. Screeing for glycosuria during pregnancy. *South Med J* 1990;83:156-8.
119. Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy : is random blood glucose enough ? *Diabet Med* 1987;4:160-3.
120. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ* 1999;319:812-5.
121. Scott DA. Screening for gestational diabetes: a syytematic review and economic evaluation. *Health Technol Ases* 2002;6:11
122. Bunn HF, Haney DN, Kamin S, Gabbay KH, Gallop PM: The biosynthesis of human hemoglobin Ale. *The Journal of Cli nical Investigation* 57:1652-59, 1976.
123. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallup PM: Glycosylated hemoglobins and long term blood glu cose control in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 44:859-61, 1977
124. Schwarts ML. The diagnosis and classification of gestational diabetes melliturs: is it time to change our tune ? *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1560-71.
125. Pettitt DJ. Comparison of WHO and NDDG procedures of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes care* 1994;17:1265-8
126. O'Sullivan JB, Mahan CM: Insulin treatment and high risk groups. *Diabetes Care* 1980;3:482-5
127. National Diabetes Data Group : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-42

128. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:B5-8
129. National Diabetes Data Group : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;18:1039-42.
130. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27: S88–S90..
131. 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.
132. Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 1996;13: S43–S53.
133. 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 : S99–S105.
134. Homko JC: To screen or not to screen for gestational diabetes mellitus. *Clinics in perinatology* 2001;28(2):407-417 90.
135. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine – Principles and Practise*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999:964-995.
136. Matsuda M, DeFronzo R: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22:1462-1470, 1999
137. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ: Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2402–2410, 2000
138. Matthews DR.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
139. Report of WHO Expert Committee. *Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry*. Geneva, 1995.
140. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1168-73.
141. Battaglia, F. C., & Lubchenco, L. O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *Journal of Pediatrics*, 1967;71, 159– 163.
142. F. W. F. Hanna , Screening for gestational diabetes; past, present and future. 2002 *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 19, 351–358
143. Gabbe SG. Management of diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 824–828.
144. Lauenborg J . Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 696–697.
145. Knowler WC. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
146. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE. Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998;21: 142–149
147. Christa B. Williams. Effect of Selective Screening for Gestational Diabetes *Diabetes Care*, 1999; Volume 22: 3.

148. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. 1979. *Am J Physiol* 237:E214–E223
149. E. Bonora, S. Kiechi, J. Williet, F. Oberhollenzer, G. Egger, G. Targher, et al., Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck study, *Diabetes* 47, 1998 1643–1649.
150. Z.T. Fan Pregnancy outcome in gestational diabetes, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* .2006; 94, 12—16
151. B. Geloneze Letter to the Editor *Diabetes Research and Clinical Practice* 72 .2006; 219–2
152. Yalcin HR, Zorlu CG. Threshold value of glucose screening tests in pregnancy: could it be standardized for every population? *Am J Perinatol*. 1996 Jul;13(5):317-20.
153. Erem C, Cihanyurdu N, Deger O, Karahan C, Can G, Telatar M. Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey (Trabzon City). *Eur J Epidemiol*. 2003;18(1):39-43.
154. Tanir HM, Sener T, Gurer H, Kaya M. A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(4):241-4.