

Gestasyonel diyabet: Güncel durum

Mehmet Okan Özkaya, Seyit Ali Köse

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

Özet

Gestasyonel diyabet (GDM) gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. Sıklığı günümüzde giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedenleri dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir. Maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabildiği için GDM'nin tanı ve tedavisi önemlidir. Gestasyonel diyabet için birçok risk faktörü vardır. Bunların en önemlileri GDM öyküsü ve obezitedir. Gestasyonel diyabet taraması için halen net bir yaklaşım yoktur.

Anahtar sözcükler: Gestasyonel diyabet, tarama.

Abstract: Gestational diabetes: current status

Gestational diabetes (GDM) is a glucose tolerance disorder which begins during pregnancy or diagnosed during pregnancy for the first time. Its prevalence increases day by day. The major reasons are the obesity incidence increasing globally and reducing threshold values in the diagnostic tests. The diagnosis and treatment of GDM is very significant since it may cause maternal and fetal complications. There are many risk factors of gestational diabetes. The major factors are GDM history and obesity. There has been still no exact approach for gestational diabetes screening.

Keywords: Gestational diabetes, screening.

Giriş

Gestasyonel diyabet (GDM) gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur.^[1,2] Sıklığı toplumdan topluma değişmekle beraber, günümüzde sıklığı giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni dünya çapında artan obezite insidansı ve tanı testlerindeki eşik değerlerin düşmesidir.^[3] Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gebe kadınların yaklaşık %4'ünde, yani yılda 135.000 kadında GDM saptandığını bildirmiştir.^[4] Gestasyonel diyabet sıklığı ırklara göre farklılık göstermekle beraber, yaşla birlikte artmaktadır. Yirmi beş yaş üzeri gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş altı gebelere göre 8-10 kat daha fazladır.^[5]

Normal gebelikte hiperinsülinemi, insülin rezistansı, açlık hipoglisemisi ve postprandial hiperglisemi görülmektedir.^[6] Bunun amacı fetüse gerekli glukoz geçişini sağlamaktır. Gebelik sırasında plasental salgılanan kortizol, büyüme hormonu, östrojen, progesteron, prolaktin

ve özellikle insan plasenta laktojeni artışı bu fizyolojik değişikliklerden sorumludur. Gebelik haftası ilerledikçe artan plasenta hormonlarının neden olduğu bu durum, artan insülin ihtiyacına yol açmaktadır. Artan insülin ihtiyacını karşılamak için pankreasta hipertrofi ve hiperplazi gelişmektedir.^[6,7] Gebelikte pankreastaki bu adaptasyon artan insülin ihtiyacını karşılayamadığında GDM ortaya çıkmaktadır. İnsülin ihtiyacı son trimesterde yaklaşık %40-70 oranında artmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre son trimesterde periferik kas dokusu içerisine glukoz alımının %40 daha az olduğu bulunmuştur.^[8]

Gestasyonel diyabet ilk olarak 1964 yılında O'Sullivan ve Mahan tarafından oral glukoz tolerans testi kriterleri belirlenerek tanımlanmıştır.^[9] Bu kriterler yıllar içerisinde Carpenter ve Coustan, Amerikan Diyabet Cemiyeti ve ulusal diyabet cemiyetleri tarafından revize edilmiştir. 2008 yılında HAPO (*Hyperglycemia and Ad-*



Tablo 1. Gestasyonel diyabete bağlı gelişebilen komplikasyonlar.^[6]

Anne	Fetüs	Yeni doğan	Çocukluk/Erişkin
Doğum travması	Hiperinsülinemi	Respiratuvar distres	Obezite
Sezaryen oranı ↑	Kardiyomiyopati	Hipoglisemi	Tip 2 diyabet
Preeklampsi - Gestasyonel HT	Ölü doğum	Hipokalsemi – Hipomagnezemi	Metabolik sendrom
Tip 2 diyabet	Makrozomi	Hiperbilirubinemi	
Metabolik sendrom	Doğum travması	Polistemi	

HT: Hipertansiyon.

verse Pregnancy Outcome) çalışmasının sonuçları yayınlanmış ve 2010 yılında bu çalışmanın sonuçlarına dayanılarak yeni kriterler gündeme gelmiştir.

ADA 2010 yılında diyabeti 4 başlık altında sınıflandırmıştır:^[2]

- Tip 1 diyabet
- Tip 2 diyabet
- Gestasyonel diyabet
- Diğer spesifik diyabet tipleri

Maternal ve fetal komplikasyonlara neden olabildiği için gestasyonel diyabetin tanı ve tedavisi önemlidir. Gestasyonel diyabet olan gebelerde, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum ve buna bağlı diğer komplikasyonlar sık olarak ortaya çıkmaktadır.^[3] Ayrıca bu kadınların yaklaşık yarısında 22-28 yıl içerisinde Tip 2 diyabet gelişmektedir.^[3] Buradaki en önemli faktör kişinin etnik kimliği ve obesite varlığıdır. Gestasyonel diyabet olan gebeliklerde fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, omuz distozisi, operatif doğum sıklığında artma ve doğum travması sık olarak görülmektedir.^[3] Anne, fetüs, yenidoğan ve çocukluk döneminde GDM'nin etkileri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Gestasyonel diyabet için birçok risk faktörü vardır. Bunların en önemlileri GDM öyküsü ve obezitedir. Bu risk faktörleri **Tablo 2**'de verilmiştir.

Gestasyonel Diyabette Tarama Yöntemleri

Dünyada GDM taramasında bazı sorunlar bulunmaktadır. Günümüzde halen bir görüş birliği sağlanamamıştır. Birçok dernek ve kuruluş farklı tarama/tanı testi kullanırken, dernekler arasında bu testlerin eşik değerleri de farklılık göstermektedir. Bazı dernek ve kuruluşların kullanılan testlerdeki eşik değerleri **Tablo 3**'de verilmiştir.

Gestasyonel diyabet taramasında 2 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Genel taramada tüm gebeler taranırken, selektif tarama da risk grubundaki gebeler taranmaktadır. Taramada tek ve iki basamaklı yöntemler kullanılabilmektedir. Birçok dernek iki basamaklı yaklaşımı önerirken WHO tek basamaklı yaklaşımı önermektedir. Tek basamaklı yaklaşım 75 g oral glukoz tolerans testine dayanırken, iki basamaklı yaklaşım önce 50 g, sonra gerekirse 100 g glukoz tolerans testi uygulanması esasına dayanır.

İki basamaklı yaklaşımda gebeye günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın 50 gram glukoz verilmesinden 1 saat sonra kan şekeri (KŞ) değerine bakılır. Test sonucu 130 veya 140 mg/dl ve üzerinde gelirse, 100 gram OGTT uygulanır. 100 gram glukoz yükleme testi için bazı gerekli şartlar vardır. Bunlar; gebe aç olmalı ve test sabah uygulanmalı, 3 gün öncesinden başlamak üzere günde en az 150 g karbonhidrat almalı, test süresince gebe oturur pozisyonda olmalı ve sigara içmemelidir. 50 gram testte eşik değer 130 mg/dl alınırsa GDM yakalama oranı %95 iken, eşik

Tablo 2. Gestasyonel diyabette risk faktörleri.^[6]

Risk faktörü	Risk artış oranı
Fazla kilo	2 x
Obezite	3.7 x
Ciddi obezite	7 x
Gestasyonel diyabet öyküsü	23 x
Makrozomik fetüs doğum öyküsü	3.3 x
>25 yaş gebelik	1.4 x
>35 yaş gebelik	2.3 x
Çoğul gebelik	2.2 x
Polikistik over sendromu	2.9 x
Ailede diyabet öyküsü	3.2 x

Tablo 3. Derneklerin GDM için eşik değerleri.^[10]

Dernekler	Basamak	Glukoz (gram)	AKŞ (mg/dl)	1-h	2-h	3-h	Yüksek değer sayısı
CC	2	100	95	180	155	140	2
NDDG	2	100	105	190	165	154	2
ADA	2	75	95	180	155		2
CDA	2	75	95	191	160		2
WHO (2013)	1	75	92-125	180	153-199		1
IADPSG	1	75	92	180	153		1

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti, **AKŞ:** Açlık kan şekeri, **CC:** Carpenter-Coustan, **CDA:** Kanada Diyabet Cemiyeti, **IADPSG:** *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, **NDDG:** Ulusal Diyabet Veri Grubu, **WHO:** Dünya Sağlık Örgütü.

değer 140 mg/dl alınır GDM yakalama oranı %80 civarındadır.^[11]

Tek basamaklı yaklaşımda 75 gram OGTT yapılması için şartlar 100 gram test ile aynıdır. Farklı olarak açlık KŞ (AKŞ), 1 ve 2. saat kan şekere bakılır ve tek değer bozursa test pozitif kabul edilir.

IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) 1998 yılında diyabet ve gebelik ile ilgilenen uluslararası grupları birleştirmek için kurulan bir gruptur. Bu grup son yıllarda yayınlanan ve yeni eşik değerlerin önerilmesine neden olan bir çalışma planlamıştır. HAPO çalışması adı verilen bu çalışma prospektif, kör, uluslararası, çok merkezli (9 ülke ve 15 merkez) olarak 25.505 gebede yapılmıştır. Çalışmada toplam 23.316 hastanın sonuçları ele alınarak, 75 gram OGTT kullanılmış ve her bir standart sapma glukoz seviyesinde yükselme ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmada primer sonuçlar olarak makrozomi, primer sezaryen doğum, klinik neonatal hipoglisemi ve kordon kanında C peptid (fetal insülin düzeyi göstergesi) düzeyinin 90 persentilden daha fazla olması, sekonder sonuçlar olarak ise preeklampsi, prematür doğum, omuz distozisi, hiperbilirubinemi ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı değerlendirilmiştir. Çalışmada artan glukoz seviyesi ile primer sezaryen oranının,

doğum ağırlığının 90. persentilden yüksekte olmasının ve klinik neonatal hipoglisemi sıklığının arttığı bulunmuştur.

Çalışmada risk artışı için özel bir eşik değer hesaplanamamıştır. Yine çalışmada perinatal risk artışı öngörüsünde açlık ve tokluk KŞ'lerinin birbirine üstünlüğü bulunamamıştır.^[12]

IADPSG 2010 yılında HAPO çalışmasının sonuçlarını değerlendirmek ve uluslararası kullanılabilir bir tanı/arama testi ve uygun eşik değerleri belirlemek için bir çalıştay düzenlemiştir.^[13] Bu çalıştayda bugün için tek basamaklı 75 gram OGTT yapılması, test eşik değerleri olarak AKŞ'nin ≥ 92 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥ 180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥ 153 mg/dl alınması ve bunlardan biri bozursa GDM tanısı konulması önerilmiştir.

IADPSG'nin çalıştayında ayrıca aşikar diyabet tanısı için; AKŞ'nin ≥ 126 mg/dl, HbA1c'nin ≥ 6.5 ve rastgele kan şekere ≥ 200 mg/dl (bu durumda mutlaka AKŞ ve HbA1c ile konfirme edilmelidir) olması önerilmiştir. **Tablo 4** ve **5**'de IADPSG çalıştay sonuçları özetlenmiştir.

Ancak IADPSG'nin önerdiği eşik değerler kullanılırsa GDM sıklığı artmakta ve testin yarar/maliyet oranı bozulmaktadır. Bugün için IADPSG'nin önerdiği eşik değerlerin kullanımının uygun olup olmadığının

Tablo 4. IADPSG çalışmayı 75 gram OGTT eşik değerleri (mg/dl).

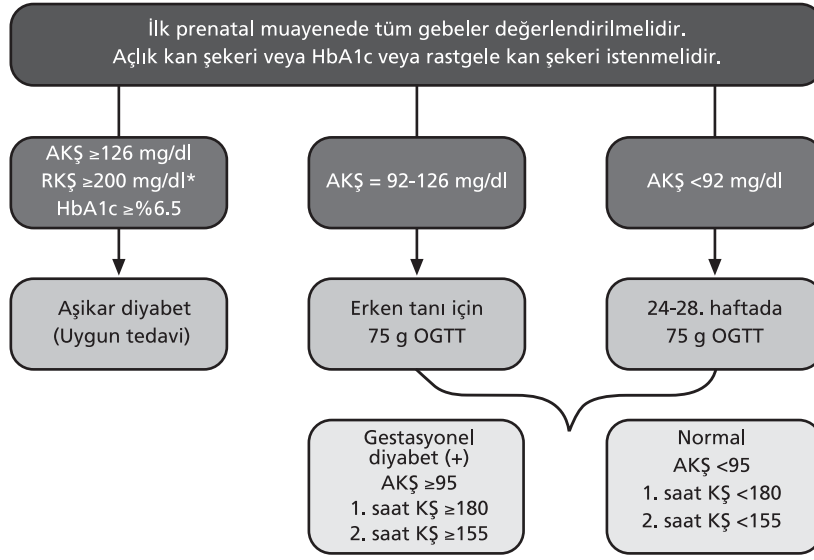
	AKŞ	1-h	2-h
75 gram OGTT	92*	180*	153*

AKŞ: Açlık kan şekeri.

Tablo 5. IADPSG çalışmayı aşikar diyabet için eşik değerleri (mg/dl).

	AKŞ	HbA1c	Rastgele KŞ*
Aşikar diyabet	$\geq 126^*$	≥ 6.5	≥ 200

AKŞ: Açlık kan şekeri. *Bu durumda test AKŞ ve/veya HbA1c ile konfirme edilmelidir.



AKŞ: Açlık kan şekeri, **RKŞ:** Rastgele kan şekeri. *Tanı AKŞ veya HbA1c ile konfirme edilmelidir.

Şekil 1. Gebelerin GDM açısından taranması.

araştırıldığı çalışmalarda, önceki eşik değere göre normal olduğu halde, IADPSG eşik değerlerine göre GDM olan hastalar ile GDM olmayanların gebelik prognozlarının benzer olduğu, IADPSG eşik değerlerinin kullanılmasının maliyeti arttırdığı belirtilmiştir.^[14-17] Bugün için IADPSG eşik değerlerinin kullanımının gerekliliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedavi Sonuçları

Gestasyonel diyabet olan gebelerin tedavisi ile hem maternal hem de fetal komplikasyonlar belirgin olarak azalmaktadır. Bu durumla ilgili olarak, 2005 yılında Crowther ve ark.'nın yaptıkları çalışmada tedavi ile perinatal mortalite, omuz distozisi ve doğum travmasının azaldığı saptanmıştır. Çalışmada ayrıca, tedavi ile 4000 g üzerinde fetüs doğum oranının %21'den %10'a, pre-eklampsinin ise %18'den %12'ye düştüğü bulunmuştur.^[18]

Yine 2009 yılında çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada 958 hafif GDM olan olgunun tedavisi ile primer sonuçlarda belirgin değişiklik bulunamamıştır. Ancak tedavi ile sezaryen oranının, omuz distozisi ve hipertansif bozuklukların daha az görüldüğü saptanmıştır.^[19]

Sonuç

Sonuç olarak, günümüzde GDM sıklığı giderek artmaktadır. GDM'a bağlı olarak maternal ve perinatal komplikasyon oranları yükselmektedir. Dünya'da halen GDM tarama/tanı testleri ve uygulamalarıyla ilgili bir görüş birliği yoktur ve cemiyetler arasında kullanılan eşik değerler bile farklılık göstermektedir. Bugün için IADPSG'nin önerdiği 75 gram OGTT eşik değerlerinin düşürülmesi ve bunun rutinde kullanılması için yeterli veri yoktur. Ayrıca bu durum hem GDM sıklığını hem de maliyeti arttırmaktadır.

Özetle tüm gebelerin ilk trimesterde AKŞ veya HbA1c veya rastgele KŞ ile taranması, aşikar diyabet veya GDM saptanmayan tüm gebelerin 24-28. gebelik haftalarında 75 gram OGTT ile taranması uygun görünmektedir. Bu durum **Şekil 1**'de özetlenmiştir. IADPSG kriterlerindeki çalışmaları netleşene kadar, eşik değer olarak AKŞ'nin ≥ 95 mg/dl, 1. saat KŞ'nin ≥ 180 mg/dl ve 2. saat KŞ'nin ≥ 155 mg/dl alınmasının uygun olduğu kanaatindeyiz. Bu değerlerden herhangi biri bozuk ise GDM tanısı konulmalıdır. Ayrıca test yapılırken AKŞ veya 1. saat kan şekeri değeri bozuksa test (+) kabul edilerek test sonlandırılmalıdır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S62-S69.
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Practice Bulletin* 2013;122:406-16.
4. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İİ. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi* 2009;26:134-8.
5. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9.
6. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37:255-67.
7. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:818-20.
8. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997;20:1470-5.
9. Cheung KW, Wong SF. Gestational diabetes mellitus update and review of literature. *Reprod Syst Sex Disord* 2012;S2: 002.
10. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:115-22.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
12. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
13. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
14. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2012;4:746-52.
15. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes--a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;31:12-23.
16. Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, Duncan BB, Colagiuri S, Roglic G. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;3:358-65.
17. Werner EF, Pettker CM, Zuckerwise L, Reel M, Funai EF, Henderson J, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;35:529-35.
18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;24:2477-86.
19. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.