

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETLİ GEBELERDE KANDA İNSÜLİN VE
TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ BAKILARAK İNSÜLİN REZİSTANSI
SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA POTA**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖZER ÖZTEKİN**

DENİZLİ 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GESTASYONEL DİABETLİ GEBELERDE KANDA İNSÜLİN VE
TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ BAKILARAK İNSÜLİN REZİSTANSI
SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ESRA POTA**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖZER ÖZTEKİN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 08.11.2018 tarih ve 2018/20 nolu toplantı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ 2019

ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN danışmanlığında Dr. Esra POTA tarafından yapılan "gestasyonel diabetli hastalarda kanda insülin ve trigliserid düzeyleri bakılarak insülin rezistansı saptanması" başlıklı tez çalışması 04.02.2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

PAÜTF Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN
BAŞKAN
Kadın Hast. ve Doğum A.D.
Dip. No: 93082101 Tescil No: 03607

ÜYFAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
Prof. Dr. Mustafa KALELİ
Kadın Hast. ve Doğum A.D.
Diploma No: 7339 Tescil No: 45094

ÜYE

ADNAN MENDERES UNIVERSİTESİ
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Prof. Dr. Hasan ÜYGE
Dip. No: 19862
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Jinekolojik Onkoloji Uzmanı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

04.02.2019

Prof. Dr. Osman AİFTÇİ

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesiyle bana devamlı yol gösterici olan, uzmanlık tezimin planlanmasında, çalıőmalarımın yapılmasında ve tezimin yazımı aşamasında bana sürekli destek olan kıymetli hocam Doç. Dr. Özer ÖZTEKİN başta olmak üzere birlikte çalıőtıđım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Babür KALELİ, Prof. Dr. Erkan ALATAŐ, Prof. Dr. Veysel FENKİ, Doç. Dr. Ömer Tolga Güler, Dr. Öğr. Gör. Cihan KABUKÇU, Dr. Öğr. Gör. Derya KILIÇ, Dr. Öğr. Gör. Özlem KOŐAR CAN, Dr. Öğr. Gör. Ümit ABUŐ' a gönülden saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıőtıđım tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi manevi yanımda olup desteklerini bir gün dahi esirgemeyen çok değerli anneme ve babama ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜRLER	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLOLAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GESTASYONEL DİABET	2
2-1 GEBELİKTE METABOLİK ADAPTASYON VE İNSÜLİN DİRENCİ	4
2-2 PATOFİZYOLOJİ.....	4
2-3 GESTASYONEL DİABET MELLİTUS TANISI NASIL KONULMAKTADIR? ...	5
2-4 GDM TEDAVİSİNİN FAYDALARI NELERDİR?.....	9
2-5 GDM TANILI BİR KADINDA KAN GLUKOZU NASIL İZLENMELİDİR?	10
2-6 GDM YÖNETİMİNDE HANGİ NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER ETKİNDİR?.....	11
2-7 GDM YÖNETİMİNDE HANGİ FARMAKOLOJİK TEDAVİLER ETKİLİDİR? ..	12
2-7-a -Oral Antidiyabetik İlaçlar	14
3. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNSULİN REZİSTANSI VE PLAZMA TRİGLİSERİDLERİ İLE İLİŞKİSİ	18
3-1 TRİGLİSERİT YÜKSEKLİĞİ NEDEN İNSÜLİN DİRENCİNE YOL AÇIYOR? 18	
3-2 İNSULİN DİRENCİNİ VE BETA HÜCRE YETERSİZLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	18
3-3 LİPOTOKSİSİTE VE GLUKOZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	19
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
5. BULGULAR	23

6. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
KAYNAKLAR	27

KISALTMALAR DİZİNİ

ACOG	Amerikan jinekoloji ve obstetri birliği
GDM	Gestasyonel diabetes mellitus
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
HOMA-IR	Homeostatik model of assessment of insulin resistance
ADA	Amerikan diabet association
LGA	Large for gestational age
CDA	Kanada diabet birliği
DM	diabetes mellitus
HBA1C	Hemoglobin A1C
BMI	Body mass index
İADPSG	Association of diabetes and pregnancy small grup
CPD	Sefalopelvik distozi
SYA	Serbest yağ asitleri
HLA-G	Human Lökosit antijen -G

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Gestasyonel Diabet Tanı Kriterleri	7
Tablo 2 Sıklıkla Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profilleri	13
Tablo 3 Gruplara Ait Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama Ve Standart sapma değerleri	23

ÖZET

GESTASYONEL DİABETLİ GEBELERDE KANDA İNSÜLİN VE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ BAKILARAK İNSÜLİN REZİSTANSI SAPTANMASI

Dr. Esra POTA

Amaç: Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında saptanan değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. Sıklığı dünyada gittikçe artmaktadır. Hem anne hem de fetus için olumsuz olaylarla ilişkilidir. Tanıda tek aşamalı veya iki aşamalı oral glukoz tolerans testi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda diyabetik yetişkinlerde plazmada bakılan insülin ve trigliserid değerleri ile insülin rezistansı saptanabildiği ortaya konulmuştur. Bizde bu çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde plazmada insülin ve trigliserid düzeylerine bakarak insülin rezistansını saptayabilmeyi amaçladık

Materyal-Metod: Çalışmamız prospektif klinik çalışmalar olarak dizayn edilmiş olup; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne rutin kontrole gelen gebeler arasından seçildi. 24-28. haftalarda yapılan 75 mg oral glukoz tolerans testi uygulandı. Test sonuçlarına göre gestasyonel diabet saptanan 25 hasta ve test sonuçları normal olan 25 hastada plazma insülin ve trigliserid düzeylerine bakıldı. Veriler plazma konsantrasyonları olarak kaydedildi.

Veriler SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Grup karşılaştırmalarında Man Whitney U test kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Gestasyonel diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum glukoz, insülin ve Homa-IR düzeylerinin arttığı ($p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla) serum trigliserid düzeylerinin ise arttığı ancak anlamlı bir yükseklik olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Gestasyonel diyabetik hasta grubunda serum insülin düzeyleri ile Homa-IR arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.438$, $p<0.05$), plazma glukoz ve homa-ır arasında da pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.655$, $p<0.05$). Serum trigliserid

düzeyleri ile homa-1r arasında ise anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi($r=-0.159$, $p>0.05$).

Sonuç: Bulgularımız GDM'li hasta grubunda anlamlı olarak insülin düzeylerinin yüksekliği, hiperglisemi, ve insülin direnci artışını göstermektedir. Serum trigliserid düzeyleri ve insülin rezistansı arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik. Serum İnsülin x serum trigliserid değerinin ise insülin rezistansını saptamadaki sensitivitesini %82 spesifitesini %80 olarak saptadık.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel Diabetes Mellitus, insülin, trigliserid düzeyleri, insülin rezistansı

İNGİLİZCE ÖZET

DETERMINATION OF INSULIN RESISTANCE BY USING LEVELS OF PLAZMA INSULIN AND TRIGLISERID IN PREGNANT WOMAN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Dr. Esra POTA

Aim: Gestational diabetes has been defined as first recognition of abnormal glucose tolerance during pregnancy. The prevalence is increasing in the world. Both mother and fetus are associated with adverse events. The one step or two step oral glucose tolerance test can be used to diagnostic testing. in current study is show that blood insulin and trigliserid level can be use predict of insulin resistance.In this study we aim that determine insulin resistance to use of blood insulin and trigliserid on pregnant woman with gestational diabetes .

Material and Methods: Our study designed prospective clinical trials.25 pregnant woman with gestasyonel diabetes mellitus and 25 healthy pregnant woman who admitted to Obstetrics and Gynecology Policlinics of Pamukkale University Hospital for rutin control. Data was analyzed with SPSS 24.0 (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) Data was recorded as mean \pm standart deviation. Man Whitney U test was used in comparison in groups Pearson correlation test was used for the comparison between groups.

Results: The levels of blood glucose, insulin, homa-ir, trigliserid in women with GDM group were found higher than those in healthy pregnant women. There were significant positive correlations between insulin resistance and insulin x trigliserid levels of GDMsubjects.

Key Words: gestational diabetes mellitus, insulin and trigliserid level ,oral glukoz tolerans test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelik sırasında ortaya çıkan en yaygın metabolik hastalıktır. Son 20 yılda GDM oranlarının dünya genelinde önemli ölçüde arttığı gözlenmektedir (1-4). GDM gelişen kadınların %10'undan fazlası doğumdan sonra tip 2 diyabet tanısı almaktadır. Gestasyonel diyabetli kadınların on yıllık izlemlerine bakıldığında bu risk %70'in üzerinde olabilmektedir. Gebelikte maternal obezite ve hiperglisemi varlığı, yenidoğanda ileriki dönemlerde diyabet ve obezite riskinin artmasına ve kardiyometabolik hastalıkların gelecek nesillere aktarılmasına sebep olmaktadır (5). Sağlıklı yaşam biçimi uygulamaları GDM'nin anne ve yenidoğanda oluşturacağı olumsuz sonuçlara karşı koruyucu olmaktadır. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 2014 klinik rehber önerilerinde, diyabet tedavisinde yaşam biçimi uygulamalarının önemini dile getirmiştir. Bu konuda özellikle tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite konularının önemini vurgulamıştır (6). Güncel verilere bakıldığında, diyabetin izleminde ve medikal tedavide kullanılan yöntemlerin pahalı yöntemler olduğu görülmektedir. Sağlıklı yaşam biçimi uygulamaları, gestasyonel diyabet tedavisinde maliyet etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (5). Tanıda tek aşamalı veya iki aşamalı oral glukoz tolerans testi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda diyabetik yetişkinlerde plazmada bakılan insülin ve trigliserid değerleri ile insülin rezistansı saptanabildiği ortaya konulmuştur.

Bizde bu çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde plazmada insülin ve trigliserid düzeylerine bakarak insülin rezistansını saptayabilmeyi amaçladık

2. GESTASYONEL DİABET

GDM ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanılanan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır (7). GDM dünya genelinde giderek artış gösterdiği ve prevalansının %1 ile %14 arasında değiştiği görülmektedir (8-11). GDM genetik zeminde var olan patolojinin çevresel ve sosyal etkenlerle ortaya çıktığı bir halk sağlığı problemi (2). Maternal obezite, ileri anne yaşı, etnik köken, birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsü, önceki gebeliklerde GDM öyküsü, iri bebek ya da açıklanamayan yenidoğan ölümleri ile tanımlanan kötü obstetrik öykü, GDM'ye yönelik risk faktörleri olarak gösterilmektedir (3,9,12). Koruyucu önlemlerin alınabilmesi ve GDM'nin tedavi edilebilmesinde taramaların rolü büyük önem taşımaktadır (13). Bu nedenle GDM taraması risk faktörlerini temel almalı ve evrensel olmalıdır. GDM'nin erken tanısı, oluşabilecek fetal ve neonatal komplikasyonları azaltmak için ön koşuldur (8). İlk prenatal vizitte gebelerin risk kategorisinin belirlenmesi, yüksek riskli gebelerin ulaşılabilen en erken zamanda tetkik edilmesi, GDM saptanmadıysa 24-28. haftada tekrar değerlendirilmeleri önerilmektedir. Kadının üreme çağında önemli bir yaşam olayı olarak ortaya çıkan GDM hem annenin hem de bebeğin sağlığını olumsuz etkilemektedir. Fetal makrozomi, doğum defektleri (omuz distozisi, kemik kırıkları, sinir palsileri) neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve solunum problemleri fetusta gelişebilecek olumsuz durumlar olarak karşımıza çıkabilmektedir (3,16). Kız bebeklerde, makrozomi ve gestasyonel yaşa göre iri (LGA – Large for gestational age) olmaya bağlı olarak daha ileriki yaşlarda premenopozal meme kanserinin görülebileceği ifade edilmektedir. Yenidoğan açısından ileriki dönemlerde obezite, entellektüel gelişmede gecikme, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet ortaya çıkabilmektedir. GDM'li kadınlarda, maternal hipertansiyon ve preeklampsi oranlarının ve sezaryen gibi doğuma yönelik müdahalelerin arttığı görülmektedir. GDM'li kadınlarda ileriki dönemlerde tekrar gestasyonel diyabet, prediyabet (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu) ve tip 2 diyabet gelişimi riski oldukça yüksektir (3,4,17). Ayrıca gestasyonel diyabetin, kadınlarda yaşam kalitesini etkilediği ve anormal glukoz değerlerine sahip kadınlarda depresyon görülme oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (18,19).

GDM tedavisinde, farmakolojik yöntemlerin ve yaşam biçimi uygulamalarının kullanıldığı ve diyabetin yol açacağı olumsuz sonuçlar üzerinde her iki yöntemin de

etkili olabileceği belirtilmektedir (20,21). Hatta yaşam biçimi değişikliği programlarının farmakolojik tedaviden daha etkili olduğu öne sürülmektedir (10). GDM'nin yönetilmesi yaşam biçiminin değerlendirilmesi ve düzenlenmesini, glisemik kontrolü, kendi kendine kan glukozu izlemine içine almaktadır (22). Yeme davranışları ve fiziksel aktiviteyle ilişkili olan yaşam biçimi, diyabetten korunmada ve diyabet tedavisinde oldukça önemli bir role sahiptir. Diyabet gelişiminde, genetik kadar davranışsal ve yaşam biçimi faktörlerinin de etkisi olduğu bilinmektedir (23). İdeal kiloda olma, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma ve sigara kullanmama gibi sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının gestasyonel diyabet gelişimini önlediği yönünde kanıtlar bulunmaktadır (24). Kötü yaşam biçimi davranışlarının GDM riskini artırdığı, sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının ise GDM riskini azalttığı ifade edilmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelere, diyabet tedavisine yönelik girişimlerin yanı sıra sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılması da gereklidir (17).

Gestasyonel diyabetli kadınların gebelik sırasında olduğu gibi doğum sonu dönemde de izlenmeleri önemlidir. Mecdi ve Beji (25) yaptıkları tanımlayıcı bir çalışmada, GDM'li kadınların postpartum diyabet taramasına gitmelerini etkileyen faktörleri belirlemişlerdir. Postpartum taramalara gitmeyi kolaylaştıran faktörler arasında; testin gerekliliğinin farkında olma, diyabet ekibi tarafından takip edilme, ailede diyabet öyküsünün olması, sağlık çalışanlarının hatırlatması, telefonla hatırlatma, ulaşım kolaylığı, bebeğe bakacak birinin olması yer almaktadır. Engelleyici faktörler arasında ise, testin gerekliliğinin farkında olmama, bilgi eksikliği, bebekle çok meşgul olma, ulaşım zorluğu, bebeğe bakacak birinin olmaması yer almaktadır. Kanada Diyabet Birliği (CDA) 2008 klinik uygulama rehberlerinde, GDM'li kadınların postpartum takiplerinde; sağlıklı yaşam biçimi uygulamalarını sürdürmeleri, uygun kilo vermeleri, emzirmeleri ve kan glukoz düzeylerini ölçtürmeleri gerektiğini savunmaktadır (26). Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Birliği (ACOG) 2009'da GDM'li kadınların postpartum dönemde Açlık Plazma Glukozu (fasting plasma glucose) ve OGTT ile taramalarının uygun olacağını belirtmiştir (27). Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına gebelikten önce başlanması gerektiği, gebelik boyunca devam ettirilmesi ve doğumdan sonra da diyabetten korunmak için sürdürülmesi gerektiği önerilmektedir (5). GDM'nin etkili bir şekilde yönetilmesi için sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının düzenlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2-1 GEBELİKTE METABOLİK ADAPTASYON VE İNSÜLİN DİRENCİ

Normal gebelikte açlık döneminde, kan glukoz düzeyi, gebe olmayana göre %10-15 daha düşüktür. Bu durum, gebelikte artan glikojen deposu, periferik glukoz kullanımı, hepatik glukoz üretimi ve fetus tarafından glukoz tüketiminin artması nedeniyle oluşur. Maternal glukoz, hem anne hem de fetusa dağılır, yani glukozun dağıldığı alan genişler. Postprandiyal dönemde ise, postprandiyal kan glukozu, gebe olmayana göre % 10-15 daha yüksektir. İnsülin direnci nedeni ile glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulabilmesi fazla miktarda insülin salınımı ile sağlanır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1, enerji metabolizması regülasyonu, hücreli proliferasyon, doku gelişim ve farklılaşmasında hayati önem taşır (26).

Gebelik sürecinde normal bir fenomen olarak oluşan insülin direnci, diyabetojenik hormonlar olan ve plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen (hPL) aracılığı ile oluşmaktadır. Plasental hormonlar fetusa her zaman geniş besin kaynağı oluşturabilmek için karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedirler (26,27). Normal gebelikte pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi ve buna bağlı olarak da erken gebelik döneminde insülin sekresyon ve sensitivitesinde artış görülür. Bunu izleyen dönemde ise insülin direnci gelişir. Maternal insülin direnci 2. trimesterde başlar ve 3. trimesterde pik yapar. Diyabetojenik plasental hormonlar olan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, hPL ve progesteron artışı bu durumdan sorumludur. hPL, gestasyonun 30. haftasında pik yapar ve maternal insülin direncinde major rol oynar (28).

2-2 PATOFİZYOLOJİ

Gebelikte görülen insülin sensitivitesindeki değişiklikler, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda glukoz toleransını daha da bozarken, daha önceden normal glukoz düzeyi olan, fakat insülin rezervi kısıtlı kadınlarda artan insülin ihtiyacının karşılanması neticesinde GDM' ye neden olur. GDM, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması durumunda oluşur. İnsülin yetersizliğine yol açan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni bilinmemektedir. Olası mekanizmalar olarak otoimmün beta hücre

disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu sayılabilir .

Yapılan başka bir çalışmada diyabetik hastalarda human lökosit antijen -G (HLA-G) yükünün diabetojenik prosesinde rolü olduğu kanıtlanmıştır. Gestasyonel diabette de fetus nedeniyle artan HLA-G yükü nedeniyle diabetojenik prosesin tetiklendiği gösterilmiştir(29)

2-3 GESTASYONEL DİABET MELLITUS TANISI NASIL KONULMAKTADIR?

Bütün gebe kadınlar GDM açısından, kan glikoz seviyeleri kullanılarak laboratuvar bazlı bir test ya da testler ile taranmalıdır. GDM taraması, genellikle 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılmaktadır. GDM öyküsü olanlar da dahil olmak üzere, DM açısından ek risk faktörleri olan kilo fazlası olan ve obez kadınlarda; tanı konmamış tip 2 DM'u tanımak için, diyabet taraması erken gebelikte tercihen doğum öncesi bakımın başında önerilmektedir . Buna rağmen, GDM'un ya da tip 2 DM'un erken tanısı için en iyi tarama testinin hangisi olduğu konusu açık değildir. Erken gebelik taraması için, gebe olmayan bireylerde tip 2 DM tanısında kullanılan test (*75-g glukoz yüklemesini takiben açlık kan glukozu ve 2.saat plazma glukoz ölçümü*) kullanılabilir. Doğum hekimlerinin ve doğum öncesi bakım hizmeti verenlerin çoğu GDM tanısı için 50gr OGTT ile başlayan 2 aşamalı tarama protokolünü kullanmaktadır. American Diabetes Association (ADA), HbA1c ölçümünün ek olarak kullanılabileceğini, ancak OGTT yaklaşımı ile karşılaştırıldığında; duyarlılığının (sensitivitesinin) düşük olmasından dolayı tek başına kullanılmasının uygun olmadığını belirtmektedir. Erken gebelikte yapılan tarama test sonuçları negatif olsa bile, gebeliğin erken dönemindeki tarama testleri negatif olan ve daha sonra GDM gelişen kadınların oranının yüksek olması nedeni ile yine de gebeliğin 24-28. haftalarında GDM tarama testi yapılması önerilmektedir. Gebeliğin erken döneminde 50 gr tarama testi sonucu pozitif olup, tanı testi negatif olan kadınlarda, 24-28. gebelik haftalarında tekrar 50 gr tarama testi yapmadan, doğrudan tanı testlerinin kullanılması yaygın kabul gören bir durumdur.

Birleşik Devletlerde GDM taramasında sıklıkla kullanılan iki basamaklı yaklaşım, ilk taramada 50 gr oral glikoz solüsyonunun alınmasını takiben 1.saat

venöz kan glikozunun tespitine dayanmaktadır. Glikoz seviyeleri laboratuvar eşik değerine ulaşan ya da eşik değeri aşan kadınlara ardından tanı testi olarak 3 saatlik 100 gr OGTT yapılır. GDM tanısı genellikle 3 saatlik OGTT'de 2 ya da daha fazla anormal değer olması ile konmaktadır.

1 saatlik glikoz tarama testine ait kurumsal eşik değerler, bildirilen çeşitli sensitivite ve spesifisite oranlarına göre 130 mg/dl ile 140mg/dl arasında değişmektedir. Hangi eşik değer, diğerlerinden daha etkili olup olmadığını araştıran randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Tarama eşik değerinin standardizasyonu önerilse de, gebelik sonuçlarını iyileştirmek için gestasyonel diyabet taramasındaki ideal eşik değerler ait bilgiler yetersizdir. Örneğin bir kohort çalışması, 140 mg/dl eşik değerinin, çeşitli ırk ve etnik gruplar arasında daha düşük yanlış pozitif ve daha fazla pozitif belirleyici değere sahip olduğunu göstermiştir. Ek olarak bu analizde, daha düşük eşik değerler kullanıldığı zaman (130 mg/dl, 135 mg/dl) sensitivitede sadece çok az miktarda artış olacağı da belirtilmiştir. 140 mg/dl gibi standardize edilmiş daha yüksek eşik değer kullanılması yanlış pozitif tarama test sonuçlarını azaltabilir ve GDM tarama ve tanı sürecinde, maternal stres ve memnuniyetsizlikte artışla ilişkili olduğu gösterilen 3 saatlik OGTT'nin gereksiz uygulamasını azaltabilmektedir. 1 saatlik oral OGTT için eşik değerlerinden birinin diğerine üstünlüğünü destekleyen yeterli kanıt olmadığında; doğum hekimi ve doğum öncesi bakımdan sorumlu sağlık çalışanları kararlarını verirken, toplumun GDM prevalansı gibi faktörleri değerlendirerek ,kendi pratikleri için belirtilen eşik değerlerden herhangi birini, tek tutarlı bir eşik değer olarak kullanabilirler.

3 saatlik OGTT için farklı eşik değerler ileri sürülmüştür. *Tablo 2* 'de National Diabetes Data Group ve sonradan daha düşük eşik değerlerin kullanılması ile GDM tanısının yüksek oranları ile sonuçlanan Carpenter and Coustan tarafından 3-saatlik OGTT için kabul gören tanı eşik değerleri listelenmiştir. Net karşılaştırılmalı çalışmaların yokluğunda; 3 -saatlik OGTT tanı kriterlerinden birinin diğerinden üstün tutulması önerilmemektedir. Örneğin, bu iki grup kriterin karşılaştırıldığı ve 26000' den fazla kadının yer aldığı kesitsel bir çalışmada; Carpenter ve Coustan'ın eşik değerlerinin kullanılması ile GDM tanısında ortalama %50' lik bir artış tespit edilmiştir. Buna karşılık klinik sonuçları inceleyen bir çalışmada, Carpenter ve Coustan kriterleri ile daha fazla oranda tanı konulan GDM' li kadınların, bu tanısal eşik değerlerin altındaki kan şekeri düzeylerine sahip kadınlara kıyasla, daha yüksek oranda perinatal komplikasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Üç saatlik 100-g

OGTT'de en az 1 anormal değere sahip kadınlar, GDM' si olmayan kadınlar ile karşılaştırıldığında, kötü perinatal sonuçlar açısından önemli ölçüde artmış riske sahiptirler. Kadınların bu alt gurubunda daha ayrıntılı incelemeler yapılmasına rağmen, bu grup kadınlarda tedavinin fayda sağlayıp sağlamayacağı ve 100 gr 3-saatlik OGTT'de 1 anormal değere sahip kadınlarda, kötü perinatal sonuçlara yol açacak olumsuz risk faktörlerinin açığa kavuşturulması için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Standardizasyonun faydası göz önünde tutulduğunda, uygulayıcı ve kurumlar, kendi hasta popülasyonlarında sürekli kullanım için, ya National Diabetes Data Group tarafından kabul edilen plazma seviyelerini ya da Carpenter ve Coustan'ın belirttiği serum ya da plazma glikoz seviyelerinden birini diagnostik kriter olarak seçmelidirler. Bir gurup tanı kriterini diğerinin yerine seçmek için göz önünde bulundurulan kriterler, herhangi bir protokol ile tanı konulacak GDM'li kadınların, uygun tedavi için kaynak sağlanmasını ve spesifik topluluklardaki bazal GDM prevalansını kapsayabilir, ancak sadece bunlarla sınırlı değildir. Bu yaklaşım, her ne kadar mükemmel olmasa da, tüm toplum katmanlarında tek başına uzman görüşüne dayanan tek bir tanı kriteri oluşturulmasını önerir.

Tablo 1. GDM için Önerilen Tanı Kriterleri *

	Plasma yada Serum Glukoz Düzeyleri Carpenter ve Coustan		Plazma Glukoz Düzeyi NDDG	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10,0	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2

3. Saat	140	7,8	145	8,0
----------------	-----	-----	-----	-----

* Her ne kadar bazı klinisyenler GDM tanısı için yüksek tek bir değeri kullansa da, tanı genellikle 2 veya daha fazla eşik değer ya da üstündeki değerlerin varlığında konulmaktadır.(Adapted with permission from the American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017;40 (Suppl. 1):S11–S24. Copyright 2017 American Diabetes Association)

75 gr 2 saatlik OGTT ile GDM tanısının konulmasındaki tek basamaklı yaklaşım, diğer kuruluşlar tarafından kabul görmüştür. Örneğin 2010 yılında, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) gebelik esnasında evrensel 75 gr 2 saatlik OGTT'nin uygulanmasını ve herhangi bir eşik değer ya da üstü değerlerin saptanması halinde GDM tanısının konulmasını önermiştir (AKŞ,92 mg/dl ; 1. saat, 180 mg/dl ; 2.saat 153 mg /dl). IADPSG'nin belirttiği bu yaklaşımla bakıldığında bazı alt guruplarda GDM'u olan kadınların oranı daha yüksek bulunsa da, Amerika'daki gebe popülasyonunun yaklaşık olarak %18'inde GDM olduğu belirlenir. 2011 yılında, ADA benimsenen bu cut-off değerlerin GDM prevalansını önemli ölçüde arttıracaklarını kabul etse de, bu kriterleri onaylamıştır. Fazladan GDM tanısı konulmuş kadınlar, geleneksel kriterler ile tanı konmuş GDM'li kadınlara kıyasla kötü sonuçlar açısından daha düşük riske sahip olabilir ve tanı ve tedaviden benzer faydaları sağlayamayabilirler. 2017'den itibaren, ADA daha fazla geleneksel, 2 basamaklı tarama yaklaşımına karşı, IADPSG'nin önerdiği yaklaşımı destekleyen net bir kanıtın olmadığını kabul etmektedir.

2013 yılında, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Gestasyonel Diyabet tanısı için konsensus oluşturma toplantısında; doğum hekimleri ve doğum öncesi bakımdan sorumlu sağlık personelinin GDM tanısı için 2 basamaklı tarama yaklaşımını kullanmaya devam etmelerini önermektedir. Bildiri, GDM tanısı için 1 basamaklı 75 gr 2 saatlik OGTT'nin kullanılmasının; maternal yada yenidoğan sonuçlarında klinik olarak önemli iyileşmeye yol açacağı ve ortaya çıkacak sağlık hizmeti giderlerindeki önemli

artışı aydınlatacağına dair kanıtların yetersiz olduğuna vurgu yapmıştır. Ek olarak 2015, Cochrane derlemesi, optimal olduğu gösterilen spesifik bir tarama testinin olmadığını desteklemektedir. Bu bilgilerin ışığında ACOG, 2 basamaklı yöntemi desteklemektedir ve ulusal bir seviye tasarlanılmadan önce, tavsiye edilen değişikliğin olası sonuçlarının araştırılmasını önermektedir. Yine de kuruluşlar ve bireyler hizmet ettikleri popülasyona uygun ise IADPSG'nin önerilerini kullanmayı seçebilirler.

2-4 GDM TEDAVİSİNİN FAYDALARI NELERDİR?

GDM için ilk geniş ölçekli (1000 kadın) randomize tedavi çalışması olan , 2005 Australian Carbohydrate Intolerance Study In Pregnant Woman çalışması , tedavinin ciddi yenidoğan komplikasyonları (sinir hasarı, fraktür içeren doğum travması, omuz distosisi, perinatal ölüm) ve primer outcome oranlarında önemli azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi. Tedavi aynı zamanda gebelik haftasına göre büyük bebek oranlarını %22 den %13 ve doğum ağırlığı >4000g olan bebek oranlarını %21'den %13'e düşürdü. Anneye ait sonuçlara bakıldığında preeklampsi oranları tedavi ile önemli ölçüde azaldı (%18'e karşılık %12). Daha sonra USA'de yürütülen hafif GDM'ye sahip 958 kadını içeren çok merkezli randomize tedavi çalışmasında; primer sonuçların (perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, artmış umbilikal kord C peptid düzeyleri ve doğum travması) sıklığında fark olmamasına rağmen, neonatal fetal yağ dokusunda azalma, 4000 g. ı aşan doğum ağırlığında azalma, LGA sıklığında azalma gibi sekonder sonuçlarda, tedavi ile birlikte bir takım önemli farklılıkların gözlemlendiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak GDM tedavisi alan kadınlarda hipertansif hastalıklar, omuz distosisi ve sezaryen oranlarında ciddi azalma tespit edilmiştir. U.S. Preventive Services Task Force'un sistematik bir derlemesi, GDM tedavisinin kanıtlanmış faydasına ve makrozomi, omuz distozisi ve preeklampsi riskinin azaldığına dikkat çekmiştir. Bu gibi çalışmalarda belirtilen tedavi, özel beslenme yaklaşımlarını içeren diyet danışmanlığı ve egzersizden oluşmaktadır. Bu kanıt doğrultusunda, GDM tanısı konulan kadınlar egzersiz ve beslenme danışmanlığı almalı ve buna rağmen uygun glikoz seviyeleri elde edilemez ise; fetal ve maternal yarar için hastalara medikasyon önerilmelidir. Yukarıdaki her iki çalışmada da ; nutrisyon tedavisi ile glikoz değerleri kontrol altına alınamadığı zaman, yüksek glikoz seviyelerine sahip kadınların oral ajanlar ile değil, insülin ile tedavi edildiğine dikkat çekmek gerekir.

2-5 GDM TANILI BİR KADINDA KAN GLUKOZU NASIL İZLENMELİDİR?

GDM tanılı bir kadın diyet tedavisine (beslenme danışmanlığı) başladıktan sonra, glisemik kontrolün sağlandığını tespit etmek için, kan şekeri seviyesinin izlemi yapılmalıdır. GDM tanılı kadınlarda, kan şekeri ölçümünün optimal sıklığını tanımlamak için etkili kanıt olmamasına rağmen; mevcut datalar doğrultusunda genel öneri glikoz izleminin, gün içerisinde 1 açlık ve her öğünden sonra (tokluk) olmak üzere 4 defa olması şeklindedir.

Ortalama açlık glikoz değerlerinin, gebe kadınlardaki diyabet yönetiminde kullanılması yararlı olabilir. Çünkü bu değerler GDM tanılı kadınların bebeklerinde yenidoğan yağ doku kitlesini öngörebilir. Yenidoğanın yağ doku kitlesinin çocukluk çağı obezite ve diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. GDM'li kadınlarda kan şekeri izlemi için postprandiyal ölçümlere karşı preprandiyal değerlerin karşılaştırıldığı randomize kontrollü başka bir çalışma ; 1. saat postprandiyal kan şekeri ölçümünün daha iyi glisemik kontrol, daha düşük LGA infant insidansı, daha düşük CPD ile ilişkili sezaryen doğum oranları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu kanıt doğrultusunda; GDM'li kadınlarda açlık ve postprandiyal değerler kan şekeri monitorizasyonunda kullanılmalıdır. Postprandiyal kan şekeri ölçümü, öğünlerden sonra 1 ya da 2. saat yapılmalıdır. Bugüne kadar, bu yaklaşımlardan herhangi birinin üstünlüğünü gösteren çalışma yoktur ve bu postprandiyal glikoz pikinin belirtilen her iki zaman diliminin arasında, yaklaşık olarak 90. dk'da olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bir kere hastanın glikoz değerleri diyet ile kontrol altına alınmış ise; glikoz izleminin sıklığı; hastanın gestasyonel yaşına, tedaviye genel uyumuna, gelecekteki tedavi düzenlemelerine olan ihtiyacına bağlı olarak modifiye edilebilir. Gün içinde 2'den az ölçüm önermek klasik bir yaklaşım değildir.

Optimal glisemik hedef değerlerini tespit etmek için kontrollü çalışma bulunmamaktadır. ADA ve ACOG makrozomi riskini azaltmak için; açlık veya preprandiyal kan şekeri değerinin 95 mg/dl' nin altında postprandiyal kan glikoz değerinin 1. Saat 140 mg/dl, 2. Saat 120 mg/dl'nin altında olmasını önermektedir. Genellikle bu değerler haftalık değerlendirilmeli, birçok anormal değer varlığında daha sık değerlendirme gerekmektedir.

2-6 GDM YÖNETİMİNDE HANGİ NONFARMAKOLOJİK TEDAVİLER ETKİNDİR?

Çoğunlukla genel itibari ile, GDM yönetimi glikoz izlemi, egzersiz ve diyet modifikasyonunu içeren nonfarmakolojik yaklaşımlarla başlamaktadır. Yakın zamanda GDM li kadınlarda yaşam tarzı değişikliğinin incelendiği bir metaanaliz, yaşam tarzı değişikliği ile randomize edilen kadınların yenidoğanlarında, makrozomi (4000 gr ya da daha üstü olarak tanımlanmış) LGA'lı infant oranı ve neonatal yağ doku kitlesinde azalma olduğu göstermiştir. Ek olarak yaşam tarzı değişikliği için randomize edilen kadınların, gebelikten sonra postpartum hedeflenen kilolarına 1 yıl içinde ulaşmaları daha muhtemeldir. Umut veren bu verilere rağmen, spesifik diyet ve egzersiz yaklaşımları yeterince incelenmemiştir. GDM tanılı kadınlardaki diyet tedavisinin amacı; normal kan glikoz seviyelerine ulaşmak, ketozisten korunmak, yeterli kilo alımını sağlamak ve uygun fetal gelişim ve büyümeye katkı sağlamaktır. ADA, GDM tanısı alan bütün hastalar için; bireyin BMI'leri baz alınarak bireyselleştirilmiş beslenme planının geliştirilmesini ve diyetisyen eşliğinde beslenme danışmanlığı verilmesini önermektedir. Diyetisyenin bulunmadığı bazı kliniklerde, klinisyen; karbonhidrat alımı, kalori dağılımı ve kalori kısıtlamasını içeren 3 major nutrisyonel komponenti baz alarak hastaya önerilerde bulunabilmelidir.

%50-60'ını karbonhidratın oluşturduğu bir diyet, sıklıkla aşırı kilo alımına ve postprandiyal hiperglisemiye yol açacaktır. Bu sebeple, perinatal sonuçları optimize eden, esas diyet içeriği tam olarak bilinmese de, karbonhidrat alımının kalori ihtiyacının %33-40'ı ile sınırlandırılması ve geriye kalan kaloringin ise protein (%20) ve yağlara (%40) bölünmesi önerilmektedir. Örneğin, düşük glisemik indeksi içeren bir beslenme planı ile geleneksel yüksek lifli diyeti karşılaştıran, GDM tanısı alan 99 kadını içeren randomize bir çalışma; her iki grupta benzer gebelik sonuçlarını tespit etmiştir. Yeni küçük randomize kontrollü bir çalışma, kompleks karbonhidratlı diyet için randomize edilen GDM'li kadınların, geleneksel diyet alan kadınlarla kıyaslandığında, daha düşük açlık glikoz değerlerine sahip olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ve diğer tedavi çalışmalarının sonuçları doğrultusunda, potansiyel olarak insülin rezistansını azalttığı, postprandiyal hiperglisemiye daha az yol açtığı ve daha yavaş sindirildiği için, basit karbonhidratlara kıyasla, kompleks karbonhidratların kullanılması önerilmektedir. GDM tedavisi için farklı diyet yaklaşımlarını destekleyen ve değerlendiren çok az kanıt bulunmaktadır. Pratik yaklaşımda, postprandiyal

glikoz fluktuasyonları azaltmak adına; karbonhidrat dağılımı için, 3 ana öğün ve 2 ya da 3 ara öğün önerilmektedir.

Gebe olmayan diyabetik erişkinlerde yaşam tarzı değişikliği ve egzersiz inceleyen çok sayıda randomize çalışma bulunmasına rağmen, GDM'li kadınlarda egzersiz ile ilgili yayınlanmış çok az çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğu, küçük örnek büyüklüğüne sahip olsa da, glikoz seviyesindeki iyileşmeyi göstermişlerdir. Gebe olmayan DM tanılı erişkinlerde , egzersiz , özellikle ağırlık kaldırma egzersizleri, yağsız kas kitlesinin artışına ve dokuların insülin duyarlılığında artışa yol açmaktadır. Fazla kilolu ve obez GDM'li kadınlarda egzersiz özellikle glisemik kontrolün sağlanmasına yol açabilir. Bu nedenle, GDM tedavisinin bir parçası olarak GDM'li kadınlar, orta düzeyde egzersiz programı önerilmektedir. Bu tarz bir plan, diyabet bakımını yansıtmalıdır ve GDM tanısı alan kadınlar, haftada en az 150 dk ya da haftada en az 5 gün 30 dk'a orta dereceli aerobik egzersiz yapmayı amaçlamalıdır. Her yemekten sonra 10-15 dk'lık yürüyüş gibi basit egzersizler de, glisemik kontrolün iyileşmesine yol açabilir ve önerilmektedir.

2-7 GDM YÖNETİMİNDE HANGİ FARMAKOLOJİK TEDAVİLER ETKİLİDİR?

Beslenme ve egzersiz tedavisi ile hedeflenen glikoz düzeyleri sağlanamıyorsa farmakolojik tedaviler önerilir. Ancak sistematik bir derlemede klinisyenlerin hangi eşik değerinde tıbbi tedaviye başlamaları gerektiği konusunda herhangi bir kesin kanıt bulunamamıştır. Diyet tedavisine duyarsız olan GDM yönetiminde tarihsel olarak standart tedavi insülin tedavisidir ve ADA tarafından desteklenmeye devam etmektedir. Plasentayı geçmeyen insülin sıkı bir metabolik kontrol sağlayabilir ve eğer açlık kan glukozu sürekli 95 mg/dL veya daha yüksekse, 1.saat kan glukozu 140mg/dL veya 2.saat kan glukozu 120mg/dL veya daha fazla olursa diyet tedavisine insülin eklenir. Bu eşik değerler büyük ölçüde daha önceden diyabeti olan gebelerin tedavilerindeki önerilerden uyarlanmıştır. Açlık ve tokluk hiperglisemisinin olduğu olgularda, eğer insülin kullanılacak ise, tipik olarak başlangıç dozu günlük 0,7-1,0 ünite/kg dir. Bu doz, orta etkili insülin veya uzun etkili insülinlerin kısa etkili insülinlerle kombinasyonu ile multiple enjeksiyonlar şeklinde bölünerek uygulanır. Eğer sadece günün belirli saatlerinde izole anormal kan şekeri değerleri varsa,

spesifik hiperglisemiye düzeltmek amacıyla insülin rejimine odaklanmak önerilmektedir. Örneğin, sadece açlık değerleri yüksek olan bir kadın için, NPH gibi orta etkili insülinin gece uygulanması uygun olacaktır. Benzer şekilde, sadece kahvaltı sonrası yüksek kan şekeri değerleri olan hastada, insülin ihtiyacı, kahvaltı öncesi kısa etkili insülinidir. Başlangıç dozundan bağımsız olarak, sonraki doz ayarlamaları günün belirli zamanlarındaki glikoz düzeylerine göre kişiselleştirilmelidir. Uzun ve orta etkili insülin için, temel olarak NPH insülin kullanılmakla beraber, son zamanlarda insülin glarjin ve insülin detemirde uzun etkili kullanımda tanımlanmıştır. İnsülin lispro ve insülin aspart gibi insülin analogları, kısa etkili insülin olarak gebelikte kullanılabilir ve plasentadan geçmezler. İnsülin lispro ve insülin aspart'ın her ikisinin de etkisinin hızlı başlaması yemekten 10-15 dakika önce yerine, yemekten hemen önce uygulanabilmesi nedeniyle reguler insülinde daha çok tercih edilmektedirler. Bu durum daha iyi glisemik kontrol sağlamaya ve zamanlama bozukluğundan kaynaklanan hipoglisemi epizodlarını önlemeye yardımcı olmaktadır.

Tablo 2. Sıklıkla Kullanılan İnsülin Ajanlarının Etki Profilleri.

Tip	Etki Başlangıcı	Etki Tepe Noktası (saat)	Etki Süresi (saat)
İnsülin lispro	1-15 dk	1-2	4-5
İnsülin aspart	1-15 dk	1-2	4-5
Reguler İnsülin	30-60 dk	2-4	6-8
Isophane insülin süspansiyonu (NPH İnsülin)	1-3 saat	5-7	13-18

İnsülin glargine	1-2 saat	Etki tepe noktası yok	24
İnsülin detemir	1-3 saat	8-110 saatte minimal etki tepe noktası	18-26

2-7-a -Oral Antidiyabetik İlaçlar

Oral antidiyabetikler (glyburide ve metformin gibi) GDM'lu gebelerde, FDA tarafından bu endikasyon ile kullanılmaları onaylanmamakla birlikte ve ADA tarafından önerilen ilk basamak tedavinin insülin olmasına rağmen giderek artan oranlarda kullanılmaktadırlar.

Metformin, hepatik glukoneogenezi ve glukoz absorpsiyonunu inhibe eden ve periferik dokuların glukoz alımını arttıran bir biguaniddir.. Tarihsel olarak, metformin ilk kez pregestasyonel diyabetlilerde veya polikistik over sendromu olan ve infertil hastalarda kullanılmıştır. Polikistik over sendromu olan hastalarda, metformin kullanımına genellikle ilk üçayın sonuna kadar devam edilse de, ilk üçay kayıpları gibi kötü gebelik sonuçlarını azalttığını öngören kısıtlı veri vardır. Metformin plasentayı geçer ve seviyesi maternal konsantrasyonlar kadar yüksek olabilir. Nesiller üzerine uzun dönem metabolik etkisi bilinmemektedir, ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada 2 yaşına kadar benzer gelişimsel sonuçlar bulunmuştur. Metformine fetal maruziyet ile ilgili endişeler ve in-utero maruziyet sonrası uzun dönem neonatal takip eksikliği nedeniyle, ADA, GDM'de farmakolojik tedavi endike olduğunda, insülin tedavisini önermektedir .

Geniş bir çalışmada, 751 GDM li hastaya randomize olarak insülin tedavisi veya metformin (ihtiyaç halinde insülin eklenmiş) verilmiştir. Her iki grupta da, neonatal hipoglisemi, respiratuar distress, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, prematürite ve düşük apgar skorları gibi perinatal morbidite oranları benzer bulunmuştur. Başka bir prospektif çalışmada, metformin alan hastalarda, insülin alan hastalara göre daha düşük ortalama glukoz seviyeleri, daha az gestasyonel kilo alımı ve daha düşük neonatal hipoglisemi oranları saptanmıştır .

Metformin ve insülini karşılaştıran meta-analizler, yayınlanmamış çalışmaların veya tip 2 diabetes mellituslu kadınların dahil edilmesine bağlı olarak çelişkili sonuçlar içerir. Sadece yayınlanan verileri içeren bir ön meta-analizinde, metformine karşı insülin kullanımının randomize edildiği kadınların yenidoğanları arasındaki fark minimal bulundu. Ancak Metformine kullanan kadınlar daha yüksek prematür doğum oranına (risk oranı [RR], 1.5), fakat daha düşük gestasyonel hipertansiyon oranına (RR, 0.53) sahipti .

Yayımlanmamış çalışmaların yer aldığı yeni bir meta analizde, bir ağ meta-analizi gerçekleştirilmiştir. Bu metod, doğrudan kanıtların (doğrudan ilgili tedavinin randomize edildiği çalışmalarından elde edilen) ve dolaylı kanıtların (ortak bir karşılaştırıcıyla, ilgilenilen tedavileri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen) analizi ile eş zamanlı olarak çok sayıda tedaviden sağlanan bilgileri kombine etmektedir. Metformin, LGA, makrozomi, neonatal hipoglisemi veya sezaryen doğum açısından insülin ile karşılaştırıldığında, etki büyüklüğünde üstünlük saptanmamıştır. İlginç olarak, iki yönlü metaanalizlerde preterm doğum açısından fark saptanmamıştır (RR 1.37, 95%; CI 0.62–3.01). Tip2DM ve GDM'li kadınları kapsayan sonraki metaanalizlerde de preterm doğum açısından artış saptanmamıştır. Gestasyonel diyabet tedavisinde, metformin uygun bir yaklaşım olsa da, bu ilacın plasental transferi ve maruz kalan nesillerin uzun dönem veri eksikliği ve insüline üstünlüğünün olmadığı konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Ek olarak, bahsedilen prospektif çalışmalarda, sadece metformin alan hastaların %26-46'sında insülin ihtiyacı olmuştur.

Metformin dozu, genellikle ilk hafta gecelik 500mg olarak başlanıp, daha sonra günde 2x500 mg'a yükseltilmektedir. Metformin genellikle kronik böbrek hastaları tarafından kullanılmadığından, normal renal fonksyonlardan emin olmak için bazal kreatinin düzeyi kontrol edilmelidir. Metforminin en sık yan etkisi, dozun yavaş artırılması ile minimize edilebilen karın ağrısı ve ishaldir. Benzer yan etkiler gebelikte metformin kullanımı ile ilgili çalışmalarda hastaların %2.5-45.7 sinde saptanmıştır ve semptomları azaltmak amacıyla öğünlerle birlikte ilaç alımı önerilmektedir. Eğer daha yüksek dozlar gerekirse, maksimum doz genellikle iki veya üçe bölünmüş şekilde 2,500-3,000 mg/gün'dür. İnsülin tedavisini reddeden veya doğum hekiminin insülin uygulamasını güvenli yapamayacağını düşündüğü hastalarda veya insülini maddi olarak karşılayamayan hastalarda metformin diğer bir uygun seçenektir.

Gliburid, insülin salgısını ve periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmak için pankreas beta hücrelerindeki adenozin trifosfat potasyum kanal reseptörlerine bağlanan bir sulfonilüre'dir. Sulfa allerjisi olduğunu bildiren hastalarda kullanılmamalıdır. Önceki metaanalizlerde GDM tedavisinde, gliburid alanlarda makrozomi ve hipoglisemi riski, insülin alanlara göre daha yüksek saptanmıştır, buna karşın yakın zamanda yapılan çalışmalarda sadece neonatal hipoglisemi oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir . Bu daha kötü sonuçlara rağmen, gliburid ve insülini karşılaştıran kişisel çalışmalarda, glisemik kontrol derecesinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Gözlemsel çalışmalarda gliburid kullanımında, insüline göre daha yüksek preeklampsi, hiperbilirubinemi ve ölü doğum oranları raporlanmıştır ama diğer sonuçların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda gebelikte yeterli kontrolü elde etmek için 30 mg'a kadar çıkılması gerekebileceği gösterilse de, yaygın olarak kullanılan gliburide dozu bölünmüş dozlarda 2,5-20 mg/gün'dür. Ek olarak, %4-16 (veya daha fazla) hastada, gliburid başlangıç tedavisi olarak kullanıldığında iyi glisemik kontrolü sürdürmek için insülin eklenmesi gerekmiştir . Geçtiğimiz on yılda artmış gliburid kullanımına rağmen, kanıtlar gliburid tedavisinin ilk basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmemesi gerektiğini göstermektedir, çünkü çoğu çalışmada insülin veya metformine eşdeğer sonuçlar saptanmamıştır.

Gebelikte oral antidiyabetik kullanımıyla ilgili endişeler artmaktadır. Örneğin, her ne kadar ilk çalışmalarda maruz kalınan gebeliklerde umbilikal kord kanı analizinde, gliburide saptanmamış olsa da, daha sonra yapılan bir çalışma gliburid'in plasentayı geçtiğini göstermiştir. Önceden de vurgulandığı gibi, metforminde plasentayı geçmektedir ve fetus maternal seviyeye yakın konsantrasyonlara maruz kalmaktadır. Teorik kaygılar inutero metformin maruziyetinin, gelişen nesildeki uzun dönem glukoz homeostazına potansiyel etkilerini içermektedir. Ayrıca gebelik sırasında tedavi edilen kadınlarda oral antidiyabetik ilaçların yaşamın sonraki dönemlerinde hastalığın tip 2 diyabete ilerlemesini etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Yakın zamanda yapılan 7,381 kadını kapsayan bir Cochrane metaanalizinde, insülin ile herhangi bir oral antidiyabetik farmakolojik tedavi karşılaştırılmış ve benzer sağlık sonuçları bildirilmiştir. Bu araştırma metformin, gliburid, her ikisi veya akarboz kullanan kadınları kombinasyonundan oluşmaktadır. Oral antidiyabetiklerin, kişisel olarak maternal ve neonatal sonuçlar üzerine farklı güvenlik profilleri ile farklı klinik etkinliklere sahip olduğu raporlanmıştır. Bu yüzden bu çalışmaların bir araya toplanması, bu meta analizden çıkarılan sonuçları

sınırlandıran, karıştırıcı bir etkiye sahip olabilir. Güncel veriler, gebelikte oral antidiyabetik tedavinin maternal ve neonatal sağlık üzerine kısa dönemde olumsuz bir etki yapmadığını gösterse de, uzun dönem sonuçlarına ait veriler henüz yoktur. Sağlık çalışanları GDM'li hastalara oral ajanları önerirken, güvenilir verilerin kısıtlılığı hakkında bilgi vermelidir.

Oral antidiyabetiklerin GDM tedavisinde U.S. FDA tarafından onaylanmadığı, plasentayı geçtiği, uzun dönem neonatal güvenli verilerin eksikliği göz önüne alındığında , ve güncel tıp literatürdeki özetlerin oral ajanları insülin ile karşılaştırırken eşdeğerliliği ve dengesizliği değerlendirmek için tasarlanmamışken ve zayıf çalışma kalitesine sahip olmasından dolayı, **GDM'de farmakolojik tedavi endikasyonu olduğunda, tercih edilmesi gereken tedavi İNSÜLİNDİR.** Bu öneriler ADA'nın önerileri ile uyumlu olmasına rağmen ACOG, oral ajanların kullanımını gerektiren klinik durumların olabileceğini kabul etmektedir. Önceden de vurgulandığı gibi, insülin tedavisini reddeden veya doğum hekiminin insülin uygulamasını güvenli yapamayacağını düşündüğü hastalarda veya insülini maddi olarak karşılayamayan hastalarda metformin (ve nadir olarak gliburid) uygun alternatif bir seçenektir. Güvenli verilerin sınırlılığı ve insülin desteğinin gerekebileceği yüksek tedavi başarısızlık oranları hastaya anlatılmalıdır.

3. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA İNSÜLİN REZİSTANSI VE PLAZMA TRİGLİSERİDLERİ İLE İLİŞKİSİ

Günümüzde insanlarda sedanter yaşam tarzı ve yüksek kalorili diyetle beslenme sonucu metabolik bozukluklar gelişmektedir.insülin pankreastan salgılanır ve glukoz regülasyonu ve lipid homeostazından sorumlu major hormondur.insülin hepatik glukoz üretimini baskılar,kas ve yağ dokusuna glukoz girişini artırır,lipogenezi artırır,trigliserid ilişkili düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) hepatik transportunu regüle eder.kronik yüksek kalorili beslenme insülin salınımını bozar VLDL yolağı bozulur ve plazmada trigliserid oranı artar ve insülin rezistansında plazma trigliserid düzeyi artmış olarak bulunur.

3-1 TRİGLİSERİT YÜKSEKLİĞİ NEDEN İNSÜLİN DİRENCİNE YOL AÇIYOR?

İnsulin direnci ve bun bağlı fizyopatolojik zeminde gelişen ateroskleroz, obezite,tip 2 diyabet(T2DM), polikistik over hastalığı, kanser gibi hastalıklar günümüzde özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda yaşamı en fazla tehdit eden hastalıklar haline gelmiştir. T2DM dışında sözü edilen tüm bu hastalıklarda ortak defekt insulin direncidir.Diyabetin başlangıcında da insulin direnci olmasına rağmen fizyopatolojik açıdan onu diğerlerinden en önemli özellik, artık beta(β) hücre yetmezliğinin gelişmiş olması ve aşikar hipergliseminin başlamasıdır.Yani T2DM başlamasına zemin hazırlayan etken insulin direncidir ama hipergliseminin ortaya çıkmasını belirleyen ana faktör β -hücre yetersizliğidir. β -hücre rezervi mutlak veya göreceli yeterli olduğu sürece insulin direncine bağlı klinik ve laboratuvar bulguları olacak ancak hiperglisemi gelişmeyecektir.

3-2 İNSÜLİN DİRENCİNİ VE BETA HÜCRE YETERSİZLİĞİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tip 2 diyabetiklerin tamamında β -hücre kitlesinin azalıp azalmadığı tartışmalıdır. Bu tartışma, doğrudan β -hücre kütlesini değerlendiren otopsi verilerinin az sayıda olmasından kaynaklanır.Çok kullanılan laboratuvar yöntemleri özellikle

düşük değerlerde bulunduğu her zaman doğruyu göstermez. Çünkü o sırada fonksiyonelliği etkileyen glukotoksisite veya lipotoksisite gibi diyabet seyrinde sık görülen etkenler sonuçların yanlış düşük görülmesine neden olabilir. Otopsi çalışmalarının zayıf yönü ise, ölçülen β -hücre kitlesinin, fonksiyonelliği tam olarak yansıtamayabileceğidir. β -hücre fonksiyonunu ve insulin sekresyonunu değerlendiren birçok direkt ve indirekt yöntem vardır. Bu testlerin en zayıf oldukları nokta fonksiyonel kapasiteyi göstermeleridir. Glukolipotoksisite durumlarında rezervi olduğundan daha düşük gösterebilirler. O nedenle bu testler, hiperglisemi kontrol altına alındıktan sonra kullanılmalıdır. Otopsi verileri dışında, deneysel hayvan modellerinde pankreatektomize hayvanlarda değişen derecelerde glukoz tolerans bozukluğu görülmesi, pankreas transplantasyonu yapılan bireylerde ağır insulin direncine rağmen glisemi düzeylerinin normal gelmesi, hiperglisemi gelişimi ile β -hücre kütlesi arasındaki ilişkiyi net bir şekilde gösteren verilerdir.(31,32,38) Ancak β -hücre kütlesindeki azalma hiperglisemiyi belirleyen tek değil ama en önemli faktördür. Tek faktör olmadığına en güçlü kanıtı, insan ve hayvanlarda pankreasın yarısından fazlasının alınmasıyla glukoz toleransında hafif bir düzensizlik olmasıdır.(36,37) Diyabetik hastalarda β -hücre yetersizliğinin gelişiminde, toplam β -hücre kütlesinde azalma yanında fonksiyonel yetersizliğin gelişimine neden olan etkenler birlikte rol oynarlar. Bu etkenler şu şekilde sıralanabilir: yaşlanma, glukotoksisite, lipotoksisite, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, inkretin regülasyonunda bozulma adacık amiloid infiltrasyonu, adacık inflamasyonu, genetik nedenlerle β -hücre üretiminde azalma ve adacık hücre "dedifferansiasyonu".

3-3 LİPOTOKSİSİTE VE GLUKOZ METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Sıralanmış bu etkenler arasında klinisyenler tarafından en kolay kontrol edilebilen faktör glukotoksisite ve lipotoksisitedir. İyi diyabet kontrolü, insulin direncini mümkün olduğunca düşürüp, β -hücre rezervini muhafaza etmek ise bunu gerçekleştirmenin en net ve güçlü yolu glukoz ve trigliserit(TG) yüksekliğine izin vermemektir. İlk defa 1994 yılında Roger Unger tarafından pankreas adacıklarının trigliseritlerce aşırı yüklenmesi olarak tanımlanan lipotoksisite, plazma serbest yağ asidi(SYA) düzeylerinin insulin sekresyon ve etkisini olumsuz etkilemesidir. Unger ve arkadaşları, Zucker diyabetik sıçanlarında plazma SYA ve TG

seviyelerinin yüksek olmasının, glukozu bağımlı insulin sekresyonunu bozduğunu ve hiperglisemiye neden olduğunu gösterdiler. Daha sonra yapılan bir çok çalışma insanlarda, metabolik hastalıklarında ötesinde, metabolik sendrom ve diyabetteki hiperlipideminin karaciğer ve kalp gibi yağ dokusu dışı dokularda birikerek organ fonksiyon bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir. Hücreler başlangıçta aşırı lipit yüklenmesine endoplazmik retikulum stresi ve otofaji yöntemleriyle adapte olmaya çalışır. Ama olay devam ederse bu fonksiyonlar olumsuz yönde etki göstermeye başlar ve hücreye hasar vermeye başlarlar. Bu hücrenin ölümüne kadar gidebilen bir süreci başlatır. Lipotoksisite aynı zamanda önemli bir sistemik inflamatuvar uyarandır. Ertunç ve Hotamışlıgil, lipit birikiminin metabolik hastalıkların patogeneğinde temel mekanizma olan düşük yoğunluklu infamasyonu tetiklediğini göstermişlerdir. Aile anamnezinde insulin direnci olan bireylere 4 gün süreyle lipit emülsiyonu verildiğinde, olmayanlara göre ilk ve ikinci faz insulin sekresyonunun olumsuz etkilendiği ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, aynı glukotoksisitede olduğu gibi, lipotoksisitede genetik eğilim varlığını göstermektedir. Beta hücrelerinin uzun süre SYA ortamında tutulması, malonyl-CoA ve uzun zincirli “fatty-acyl-CoA” birikimine, yağ asitlerinin yolaçtığı apoptoza ve endoplazmik retikulum stresine neden olur. Yedi gün süreyle yüksek yağ asidi içeren ortamda tutulan sıçan adacıklarında tıpkı glukotoksisitede olduğu gibi apoptoz, DNA kırılmaları, kaspaz 3 aktivite artışı ve apoptotik gen ekspresyonu saptanmıştır. İnsan pankreas adacıklarının 1.0–2.0 mmol/L SYA ortamına konulması, β -hücrelerinde TG içeriğinde artışa ve insulin içeriğinin azalışına neden olur. 6 hafta süreyle 2.0 mmol/L palmitat-oleat karışımından tutulan sıçan adacıklarında insulin içeriği azalmış ve apoptoz artmıştır. Özetle kandaki SYA miktarının artışı erken dönemde insulin direncine neden olurken, olayın kronikleşmesi bir süre sonra β -hücre fonksiyonlarını ve canlılığını olumsuz yönde etkilemektedir. Bunun kliniğe yansımaları hem insulin direncinde artış hem de β -hücrelerinin başlangıçta fonksiyonel, ilerleyen zamanlarda anatomik yetersizliği sonucu glukoz metabolizmasının bozulması şeklinde olacaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif klinik çalışmalar olarak dizayn edilmiş olup, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne rutin kontrol için başvuran 24-28. Gestasyonel hafta arasındaki gebelerden seçilmiş olup gestasyonel diyabet saptanan ve sağlıklı gebeler araştırmanın örneklemini oluşturacak şekilde planlanmıştır.

Referans çalışmalarda bizim yapmayı planladığımız çalışmaya benzer çalışma bulunmadığından varsayımlarımız doğrultusunda yapılan güç analizi için, gruplar arasındaki farklılıktan elde edilecek olan etki büyüklüğünün orta derece etki büyüklüğüne sahip olacağı düşünülerek ($W=0,3$) çalışmaya en az 45 kişi alındığında (her grup için en az 20 kişi) %95 güvenle %80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır.

Kan örnekleri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran fizik muayene ve rutin biyokimyasal tetkikleri sonucunda gestasyonel diyabet tanısı konan gebelerden hasta grubu ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubundan temin edildi. Kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan, normal fizik muayene ve rutin tetkikleri olan sağlıklı gönüllü gebeden oluşturuldu. Gebelik haftaları, son adet tarihine göre hesaplandı, şüpheli durumlarda 20. Gebelik haftasından önce gebelik haftaları ultrasonografi ile doğrulandı. GDM tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün gebelerde Oral Glukoz Tolerans Testine (OGTT) göre gebe olmayan erişkinlerdeki gibi yapılmasını önermesine karşın, ACOG tanımına göre GDM tanısında önerilen 75 gram glüköz ile 2 saatlik OGTT yapılarak bu tetkikin sonucu doğrultusunda ve fiziksel bulgulara göre konuldu. GDM'li hasta grubu 20gestasyonel gebeden ve kontrol grubu 25 gebeden oluşturuldu. Çalışmaya alınan tüm bireylerde sigara ve alkol kullanılmaması, son üç aydır vitamin ve mineral takviyesi almamasına dikkat edildi. Çalışma ile ilgili olarak, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma gruplarını oluşturan tüm bireylerden 8-10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde, antikoagulan olarak K3EDTA içeren ve herhangi bir antikoagulan içermeyen vakumlu tüplere venöz kan örnekleri 2 tüpe alındı. Kan örnekleri 400xg'de 20 dakika 2-8 C de santrifüj edildi. Antikoagulansız tüpteki üst fazdan serum alınarak kan şekeri, insülin, trigliserid, düzeyleri ölçümleri yapıldı. Tokluk kan şekeri değeri tüm bireylerde 75 gr glukoz verildikten 1. ve 2.saat sonra alınan serumda ölçüldü. Kan şekeri, trigliserid düzeyleri spektrofotometrik yöntem

ile Roche Cobas 8000 otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). İnsülin düzeyleri immunoassay Architect i2000SR otoanalizöründe ölçüldü (Abbott Diagnostics, Illinois, USA). İnsülin direnci Homeostasis Model Assesment (HOMA) yöntemi ile hesaplandı.

5. BULGULAR

20 GDM li hasta ve kontrol grubu olarak 25 hasta değerlendirildi. kontrol grubu 75 mg OGTT ile GDM tanısı almayan hastalar arasından seçildi. Homa-ır değeri 2,5 üzeri olan hastalar insulin direnci var olarak değerlendirildi. OGTT sonuçlarına göre GDM tanısı alan 17 hastada homa-ır değeri 2,5 üzeri ,3 hastada homa-ır değeri 2,5 altı bulundu. kontrol grubunda 14 hastada homa-ır değeri 2,5 altı, 11 hastada homa -ır değeri 2,5 üstü değerlendirildi.

Tablo 3'de gruplara ait biyokimyasal parametre değerleri verilmektedir. Gestasyonel diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum glukoz, insülin ve Homa-IR düzeylerinin arttığı ($p<0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla), serum trigliserid düzeylerinin ise arttığı ancak anlamlı bir yükseklik olmadığını tespit ettik ($p>0.05$).

Gestasyonel diyabetik hasta grubunda serum insülin düzeyleri ile Homa-ır arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.438$, $p<0.05$), plazma glukoz ve homa-ır arasında da pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.655$, $p<0.05$). Serum trigliserid düzeyleri ile homa ır arasında ise anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($r=-0.159$, $p>0.05$).

Çalışmamızda değerlendirmek istediğimiz insulin x trigliserid değeri ile insulin rezistansı arasında (homa ır $>2,5$) pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0,861$, $p<0.05$) gestayonel gebelerde insulin rezistansının tahmini için insulin x trigliserid değerinin insulin rezistansını saptama oranları olarak sensitivitesini %80 spesitifitesini %82 olarak değerlendirdik.

Tablo 3: Gruplara rutin biyokimyasal parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

	Kontrol grubu (n=25)	GDM grubu (n=20)	P
Açlık şekeri (mg/dl)	84,64±12,72	113,7±29,93	0,001
Açlık insülin(nmol/l)	10,80±5,4	40,55±32	0,001
Homa-ır	2.35±1,31	12,3±11,02	0,002
Trigliserid (mg/dl)	209±75	249±116	0,06

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelik sırasında ortaya çıkan en yaygın metabolik hastalıktır. Son 20 yılda GDM oranlarının dünya genelinde önemli ölçüde arttığı gözlenmektedir (1-4). GDM gelişen kadınların %10'undan fazlası doğumdan sonra tip 2 diyabet tanısı almaktadır. Gestasyonel diyabetli kadınların on yıllık izlemlerine bakıldığında bu risk %70'in üzerinde olabilmektedir. Gebelikte maternal obezite ve hiperglisemi varlığı, yenidoğanda ileriki dönemlerde diyabet ve obezite riskinin artmasına ve kardiyometabolik hastalıkların gelecek nesillere aktarılmasına sebep olmaktadır (5). Sağlıklı yaşam biçimi uygulamaları GDM'nin anne ve yenidoğanda oluşturacağı olumsuz sonuçlara karşı koruyucu olmaktadır.

Çalışmamızda gestasyonel diyabetik gebelerde insulin , açlık glukozu, trigliserid ve homa -ır düzeyleri ölçülerek aralarındaki ilişkiler araştırıldı. Literatürde gestasyonel diyabette insülin rezistansı saptanması için insulin Ve trigliserid düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalara raslamadık.

Çalışmamızda 20 GDM li hasta ve kontrol grubu olarak 25 hasta değerlendirildi. kontrol grubu 75 mg OGTT ile GDM tanısı almayan hastalar arasından seçildi. Homa ır değeri 2,5 üzeri olan hastalar insulin direnci var olarak değerlendirildi. OGTT sonuçlarına göre GDM tanısı alan 17 hastada homa-ır değeri 2,5 üzeri ,3 hastada homa-ır değeri 2,5 altı bulundu.Kontrol grubunda 14 hastada homa-ır değeri 2,5 altı, 11 hastada hom-ır değeri 2,5 üstü değerlendirildi.

Gestasyonel diyabetik hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak serum glukoz, insülin ve Homa-IR düzeylerinin arttığı ($p<0.05$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, sırasıyla), serum trigliserid düzeylerinin ise arttığı ancak anlamlı bir yükseklik olmadığını saptadık($p>0.05$).

Gestasyonel diyabetik hasta grubunda serum insülin düzeyleri ile Homa-ır arasında pozitif bir korelasyon ($r=0.438$, $p<0.05$), plazma glukoz ve homa-ır arasında da pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0.655$, $p<0.05$). Serum trigliserid düzeyleri ile homa-ır arasında ise anlamlı bir korelasyon tespit edemedik ($r=-0.159$, $p>0.05$).

Çalışmamızda değerlendirmek istediğimiz insulin x trigliserid değeri ile insulin rezistansı arasında (homa-ır $>2,5$) pozitif korelasyon olduğu saptadık ($r=0,861$,

p<0.05) Gestasyonel gebelerde insulin rezistansının tahmini için insulin x trigliserid değerinin insulin rezistansını saptama oranları olarak sensitivitesini %80 spesitifitesini %82 olarak değerlendirdik.

Diyabet ile ilgili yapılan birçok çalışmada trigliserid ve serbest yağ asid düzeyi arttığı, bazısında ise herhangi bir değişikliğin olmadığı gösterilmiştir. (10,12) Çalışmamızda serum trigliserid düzeylerinin, GDM tanısı konan gebeler ile sağlıklı gebelerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldığında GDM grubunda arttığı ancak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi.

Öncül ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda diabetik hastalarda normal sağlıklı gebelere göre serum trigliserid konsantrasyonu artışının olduğunu göstermişlerdir .(30)

Yapılan başka bir çalışmada Kharb ve ark.'nın GDM'li gebelerde maternal serum trigliserid seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular ile bizim çalışmalarımız arasında trigliserid seviyeleri anlamlı bir yükseklik olmadığı yönünde fark tespit ettik .(31)

DM insülin eksikliği yada insüline duyarsızlığın sonucu dokuların uzun sürelerde hiperglisemiye maruz kaldığı bir kronik metabolik hastalıktır.(8) Hipergliseminin oksidatif stres ile ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(8,10,11) Uzamış oksidatif stresin ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı durumda diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (12,13,14) GDM'ta fetüs gelişimi esnasında karbonhidrat metabolizmasında ortaya çıkan değişiklikler sonucu hipergliseminin komplikasyonlarına maruz kalmaktadır. Hipergliseminin patolojik etkileri sonucu serbest radikallerin üretimi artar. Bu radikaller çeşitli hücresel strese duyarlı hücre içi sinyal ileti yollarının (NF-kB, p38 MAP kinaz, NH2-terminal jun kinaz/stresle akvite olan protein kinaz) etkilenmesi suretiyle doğrudan doku hasarına neden olurlar. (10)Artan ROT üretim ve antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu hastalık şiddetinin arttığı belirtilmiştir. GDM insülin duyarlılığında azalma ve glukoz konsantrasyonunun artması oksidatif hasarı tetiklediği ileri sürülmektedir. (16)

GDM'de fetüs ve maternal komplikasyonlarının patogenezinin artışında hiperglisemi, hiperlipidemi, hiperinsülinemi plansental endotel disfonksiyonu ile birlikte artan oksidatif stresin rolü önem taşır.(2,5,6)

Kızıllr ve ark. GDM hastalarda serum trigliserid, insülin ve homa-ır değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır.(21) Yerlikaya ve ark. ise diyabetik ve diyabetik olmayan obez kadınlarda yaptıkları başka bir çalışmada serum trigliserid düzeyleri ile insulin rezistansı arasında pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir . Yaptığımız alışmada GDM hastalarda açlık kan şekeri, açlık kan insülini, HOMA-IR, trigliserid düzeylerinin sağlıklı gebelere göre arttığı saptadık. Ancak serum trigliserid ile insulin rezistansı arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik. Serum glukozu ve insulin rezistansı arasında ise pozitif bir korelasyon saptadık.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu bulgular ışığında gebelikte açlık glukozu ,serum insulin değerleri ile insulin rezistansı arasında anlamlı korelasyon tespit ettik .Yapılan çalışmalardan farklı olarak insulin rezistansı ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik. Plazma insülin değeri x serum trigliserid düzeyi ile insulin rezistansı tahmininde anlamlı korelasyon tespit ettik.Plazma insülin değeri x serum trigliserid düzeyi değerinin insulin rezistansını saptama güvenilirliği için sensitiviteyi % 80 spesifiteyi %82 olarak tespit ettik. Yapılan çalışmalarda insulin rezistansı ve trigliserid düzeyleri arasında korelasyon izlenmişti ancak bizim çalışmamızda serum trigliserid düzeyleri ile insulin rezistansı arasında anlamlı bir korelasyon izlemedik.Bu farklılığı da çalışma grubu ve hasta sayıları ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Daha büyük Hasta gruplarında sonuçlarda farklılık oluşabileceğini düşünüyoruz.Yaptığımız bu çalışma ile OGTT ile daha uzun sürede yapılan ,daha maliyetli ve hasta uyumunun daha zor olduğu bir yöntem yerine daha az maliyetli ve hasta uyumunun daha kolay olacağı bu testin kullanılabilceğini düşünüyoruz.Literatürde ilk defa yapılan bu çalışmanın zaman içerisinde klasik tanı yöntemleri yerine kullanılabilmesi açısından örnek teşkil edeceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Colberg SR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2013; 4(6): 256- 62.
2. Lawrence JM. Women with diabetes in pregnancy: different perceptions and expectations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2011; 25(1): 15-24.
3. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, Mcphee AJ. The Ideal study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial-study protocol. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2012; 12: 106. doi: 10.1186/1471-2393-12-106.
4. Carolan M, Gill KG, Steele C. Women's experiences of factors that facilitate or inhibit gestational diabetes self- management. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2012; 12: 99. doi: 10.1186/1471-2393-12-99.
5. Rönö K, Stach-Lempinen B, Klemetti M, Kaaja RJ, Pöyhönen-Alho M. Prevention of gestational diabetes through lifestyle intervention: study design and methods of a Finnish randomized controlled multicenter trial (RADIEL). *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014; 14: 70. doi:10.1186/1471-2393-14-70.
6. American Diabetes Association – ADA. Clinical Practice Recommendations Supplement 1. [Internet] 2014 [Cited: 2014 Nov 20]. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1
7. American Diabetes Association - ADA. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(suppl 1): 88-90.
8. Akış N, Pala K, Seçkin RÇ. Gestasyonel diyabetes mellitus prevalansı ve ilişkili risk etmenleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008; 34(3): 93-6.
9. Kutay NG, Gönenç G, İşçi H, Yiğiter AB, Dünder İ. Gestasyonel diyabetes mellitus riskinin maternal yaş ve gebeliğin başlangıcındaki vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013; 40(3): 406-9.
10. Shih S, Davis-Lameloise N, Janus ED, Wildey C, Versace VL. Mothers after

- gestational diabetes in Australia Diabetes Prevention Program (MAGDA- DPP) post-natal intervention: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014; 30(15): 259. doi: 10.1186/1745-6215-15-259.
11. Çakır E. Gestasyonel diabetes mellitus tanısı. *Selçuk Tıp Dergisi*. 2014; 30(1): 39-41.
12. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes - HAPO. The HAPO Study Cooperative Research Group. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358(19): 1991-2002.
13. Ottawa Hospital Research Institute - OHRI. What is known about postpartum intervention for women with history of GDM? Knowledge to Action Evidence Summary [Internet]. 2010 [Cited: 2014 Mar 2]. Available from: <http://www.ohri.ca/kta/docs/KTA- GDM-Evidence-Review.pdf>
14. American Diabetes Association - ADA. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 (Suppl 1): 11-63.
15. American Diabetes Association - ADA. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 1): 11-66.
16. Yang X, Tian H, Zhang F, Zhang C, Li Y. A randomised translational trial of lifestyle intervention using a 3-tier shared care approach on pregnancy outcomes in Chinese women with gestational diabetes mellitus but without diabetes. *Journal of Translational Medicine*. 2014; 12: 290. doi:10.1186/s12967-014-0290-2.
17. Kim C, Mcewen LN, Goewey J, Piette JD, Ferrara A. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30(9): 2281-7.
18. Trutnovsky G, Panzitt T, Magnet E, Stern C, Lang U, Dorfer M. Gestational diabetes: women's concerns, mood state, quality of life and treatment satisfaction. *The Journal of Medical-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(11): 2464-6.
19. Gezginç K, Şahingöz M, Uguz F, Yazıcı F. Is depression associated with glucose tolerance abnormality in pregnant women? A cross-sectional study. *Archives of Psychiatric Nursing*, 2013; 27(5): 219-22.

20. World Health Organization - WHO. Diagnostic criteria and classification of Hyperglycaemia first detected in pregnancy [Internet]. 2013 [Cited: 2014 Apr 11]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf?ua=1
21. Nielsen KK, Anil K, Damm P, Courten M, Bygbjerg C. From screening to postpartum follow-up-the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy & Childbirth*. 2014; 14: 41. doi:10.1186/1471-2393-14-41.
22. Canadian Diabetes Association - CDA. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013; 37(suppl 1): 168-83.
23. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM. Behavioral Science Research in Diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(1): 117-23.
24. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study [Internet]. 2014 [Cited: 2014 Oct 2]. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5450?tab=related#datasupp>
25. Mecdi M, Beji NK. Gestasyonel Diyabet Gelişen Gebelerin Postpartum Süreçte Diyabet Taramasına katılımını etkileyen faktörler
26. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-1261
27. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:119- 125
28. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(4):343-356
29. Oztekin O1. New insights into the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: possible role of human leukocyte antigen-G 2007;69(3):526-30. *Epub* 2007 Mar 21.
30. Öncül M, Uludağ S, Şen C et al. Gestasyonel diabetes mellitus tanı ve

- taramasında maternal serum leptin ve malondialdehitin yeri. *Perinatoloji Dergisi*. 2009;17:18-27.
31. Kharb S, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation in Gestational Diabetes. *J Obstet Gynecol Ind*. 2001;51:51-2.
32. Lee Y, Hirose H, Ohneda M, Johnson JH, McGarry JD, Unger RH. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte beta-cell relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994;91:10878–82.
33. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metab* 2012;15:805–12.
34. Ertunc ME, Hotamisligil GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metabolism: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J Lipid Res* 2016;57:2099–114.
35. Hauck AK, Bernlohr DA. Oxidative stress and lipotoxicity. *J Lipid Res* 2016;57:1976–86.
36. Guiot Y, Sempoux C, Moulin P, Rahier J. No decrease of the beta-cell mass in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50 Suppl 1:188.
37. Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabetic Medicine* 2009;26:1185–92.
38. Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patane G, Rabuazzo AM, et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism* 2002;51:1340–7.