



Gestasyonel Diyabeti Olan Gebelerin Prenatal ve Perinatal Özelliklerinin Postpartum Erken Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Assessment of Prenatal and Perinatal Characteristics of Pregnants with Gestational Diabetes Mellitus who have Postnatal Glucose Abnormalities

Okan Bakiner¹, Emre Bozkırlı¹, Hülya Serinsöz¹, Çağla Sarıtürk², Eda Ertörer¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı ve ²Biyostatistik Bölümü, ADANA

Cukurova Medical Journal 2013; 38 (4): 617-626.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Gestasyonel diyabetes mellitus(GDM) olan ve postpartum erken dönemde bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanısı alan olgularda antenatal ve perinatal risk faktörleri açısından fark olup olmadığının araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve Metod: Obstetrik polikliniğinde spontan gebelik takibinde olup GDM tanısı konan ve öyküsünde bilinen glukoz anormalliği olmayan olgular çalışmaya alındı.Olguların geçmişte GDM varlığı, makrosomik bebek doğurma öyküsü ve ailesinde tip-2 diyabet varlığı sorgulandı.Yaş,prekonsepsiyonel ve tanıda vücut-kitle indeksi (VKİ), tanıya kadar alınan kilo, kan basınçları ile tanıdaki HbA1C düzeyleri kaydedildi. Takipte insülin tedavisi başlananlar kaydedildi. Doğum haftası, doğuma kadar alınan toplam kilo, bebeğin doğum kilosuna kaydedildi. Postpartum 6. Haftada OGTT uygulandı. Olgular postpartum normal, bozulmuş açlık glukozu(BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak gruplandırıldı. İstatistiksel analizlerle antenatal ve perinatal özelliklerin doğum sonrası glukoz anormalliklerine etkisi olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Çalışmayı tamamlayan 80 olgudan postpartum 6. Haftada yapılan OGTT sonrasında %58,7 si normal glukoz metabolizması (n=47),%13,7 'si BAG (n=11) ve %27,5 'i BGT (n=22) olarak saptandı. Ailesinde diyabet olanlarda BAG görülme sıklığının normallere ve BGT grubuna göre anlamlı artmış olduğu gözlemlendi (p=0,042). Yine takipte insülin başlananlarda (n=41) BAG görülme sıklığının arttığı belirlendi (p=0,039). Prenatal ve perinatal diğer özelliklerden hiçbirisi üç grupta farklılık göstermedi. Yapılan multivaryant analiz sonrası ailede diyabet varlığının postpartum erken dönem BAG için bağımsız risk faktörü olduğu tespit edildi (p=0,037). Risk analizinde ailesinde diyabet olanların (%25-80 güven aralığında) 1,7 kat artmış doğum sonrası BAG riskine sahip olduğu saptandı.

Sonuç: Ailede diyabet varlığı gestasyonel diyabetik olgularda postpartum erken dönemde BAG varlığı için bir risk faktörü olabilir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz intoleransı

ABSTRACT

Purpose: To examine the difference in terms of prenatal and perinatal characteristics between gestational diabetic (GDM) cases diagnosed with impaired fasting glucose (IFG)and impaired glucose tolerance (IGT) during early postpartum period.

Materials and Methods: Cases who had no history of any glucose metabolism disorder and diagnosed as GDM due to American Diabetes Association (ADA) criteria were included. Subjects were inquired for pregestational characteristics(glucose abnormality in previous pregnancies, birth of macrosomic baby and history of diabetes in a first-degree relative), prenatal characteristics (age, body mass index BMI), features at diagnosis (BMI,weight-gain ,blood

pressure and HbA1C), and perinatal characteristics (birth week and baby birth weight) were recorded. Oral glucose tolerance test (OGTT) was reperformed in the 6th postpartum week. Effects of pregestational, prenatal and perinatal features on postpartum glucose abnormalities were analysed.

Results: Out of 80 cases who completed the study 58.7%(n=47) had normal glucose metabolism, 13.7%(n=11) had IFG and 27.5%(n=22) had IGT. No difference was found between pregestational, prenatal , perinatal characteristics, features at the time of diagnosis and postpartum OGTT results. Incidence of IFG in postpartum OGTT for those who had diabetes in a first degree relative was elevated when compared with other cases(p=0,042). The difference was preserved after adjustment for other characteristic features with multivariate analysis (p=0,037).

Conclusion: Presence of diabetes in a first degree relative may be a risk factor for postnatal early IFG. In our study other pregestational, prenatal, perinatal factors and features at diagnosis didn't affect early postpartum glucose metabolism.

Key Words: Gestational diabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance

GİRİŞ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk defa gebelikte belirlenen glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır¹. Gestasyonel diyabeti olan gebeler postpartum dönemde tip 2 diyabetes mellitus , bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve bozulmuş açlık glukozu (BAG) gibi glukoz metabolizma bozukluklarına maruz kalma eğilimindedirler²⁻⁶. Yirmisekiz ayrı çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, gestasyonel diyabeti olan bir gebenin, doğum sonrası 6 hafta ile 28 yıl arası geçen bir süreçte diyabet olma kümülatif riski %2,6 ile %70 arasında hesaplanmıştır⁷. Bu kadar geniş bir aralığın sebebi olarak ise çalışmalara alınan popülasyonların farklılığı, gestasyonel diyabet tanısında kullanılan kriterlerin farklılığı, doğumdan sonraki izlem süreleri ve tanı zamanlarının farklılığı gibi sebepler öne sürülmüştür⁸. Uluslararası organizasyon ve komiteler gestasyonel diyabeti olanlarda doğum sonrası 6-12. haftalar arasında postpartum tip 2 diyabet taranmasını önermektedirler⁹⁻¹⁴. Postpartum erken dönemde glukoz metabolizmasını değerlendirmenin bir kaç önemli sebebi vardır: 1. Gestasyonel diyabeti olan olgularda %17-23 gibi nispeten yüksek prevalansta ilk 3 ay içinde glukoz anormallikleri saptanabilmektedir, 2. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) saptanan erken glukoz anormallikleri 5-10 yıl içinde diyabet geliştirme riskine sahiptir, 3. Bu risk yaşam tarzı değişiklikleri ve belki de medikal tedavi ile önlenemez, 4.BGT ve

BAG gibi diyabet öncülü glukoz anormallikleri artmış kardiyovasküler risk ile birlikte ve 5. Glukoz anormalliğinin erken belirlenmesi daha sonraki gebeliklerde erken tanı ile olası fetal ve maternal sorunların önüne geçebilir¹⁵. Çalışmalarda postpartum erken dönemde anormal glukoz metabolizması OGTT ile gestasyonel diyabetiklerin %18,5 ile %42,5'inde saptanırken olguların %2,4 ile %8,8'inde tip 2 diyabet tespit edilebilmektedir^{2,16-18}. Farklı çalışmalarda gestasyonel diyabeti olan olgularda doğum sonrası diyabet gelişimini önceden öngörebilecek bazı belirleyici özelliklere dikkat çekilmiştir. Bunlar: 1. gebelik sırasındaki glukoz intoleransının ağırlığı, 2. Postpartum erken dönemde glukoz anormalliği ,3. gebelikte insülin ihtiyacı, 4. gestasyonel diyabetin gebeliğin erken döneminde tanınması , 5.ailede diyabet varlığı, 6. önceki gebeliklerde gestasyonel diyabet varlığı, 7. artan gebelik yaşı ,8. gebelik öncesi obezite, 9. gebelik süresinde ağırlığın fazla atması ve 10. makrozomik doğum yapma olarak sıralanabilir^{3,19-25}.

Periferik insülin direnci ve pankreatik beta hücre disfonksiyonu gestasyonel diyabetten sorumlu patogenetik mekanizmalardır ve aynı zamanda postpartum erken dönem glukoz metabolizmasına da etki edebilirler^{26,27}. Bu faktörlerin ağırlığına göre postpartum glukoz anormallikleri, yalnız başına BAG, BGT, her iki durumun birlikteliği yada diyabet olarak görülebilir²⁴.

Yukarıda belirtildiği üzere gestasyonel diyabetik olgularda postpartum uzun dönemde diyabet riskini belirleyebilecek faktörler tespit edilebilmesine rağmen, bu faktörlerin belki de en önemlisi sayılabilecek postpartum erken dönem glukoz anormallikleri olan BAG ve BGT öngörebilecek risk faktörleri arasında bir karşılaştırma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda gestasyonel diyabet tanısı almış olgularda erken dönem postpartum glukoz anormallikleri olan BAG ve BGT 'ni önceden belirleyebilecek antenatal ve perinatal risk faktörlerini saptamayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçimi:

Çalışmamıza Haziran 2011 ile Ekim 2012 arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine Gestasyonel Diyabet tanısı ile kabul edilen gebeler dahil edildi. Çalışmaya alınan olgular, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından takip edilirken GDM tanısı konulan gebelerden oluşmuştur. GDM taraması, kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde ADA 2011 önerileri doğrultusunda gebeliğin 24-28. haftaları arasında OGTT ile yapıldı(28). OGTT'de 12 saat açlık sonrası 75 gram glukoz içeren 200 ml çözeltinin oral olarak alınımından hemen önce, testin 1. saatinde ve 2. saatinde antekübital venöz örneklemeden glukoz düzeyleri çalışıldı. ADA gestasyonel diyabet tanı kriterlerine göre test öncesi açlık plazma glukozu 92-126 mg/dl, OGTT sonrası 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dl ve OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dl değerlerinden en az birinin varlığı gebede GDM tanısı koydurdu(28). Önceden bilinen diyabeti olanlar, 24. haftadan önce tanı alan gebeler, açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl olan olgular, tanı esnasında glikozile hemoglobin (HbA1C) düzeyleri $\geq 6,5$ olan olgular, sigara kullananlar, çoğul gebeliğe sahip olanlar ile bilinen ek endokrinolojik hastalığı olan gebeler çalışmaya alınmadı.

Kontrollerine düzenli gelmeyenler ile doğum sonrası 6-12 hafta arasında OGTT yaptırmaya gelmeyenler çalışmadan çıkartıldı.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma ve Etik kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA12/278) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmaya alınan tüm gebelere bilgilendirilmiş gönüllü rıza formu okutulmuş ve imzalatılmıştır.

YÖNTEM

Çalışma prospektif gözlemsel kohort çalışması olarak planlandı. Doğum sonrası glukoz metabolizma anormallliği için risk oluşturabilecek durumlar sürece göre üç ana başlık halinde belirlendi:

1. Gebelik öncesinde: Olguların daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü, makrosomik bebek (>4000 gr) doğurma öyküsü ,ailede (anne, baba ve kardeşler gibi birinci derece yakınlarında) diyabetes mellitus varlığı, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) ;
2. Tanı sırasında: Yaş, tanının konulduğu gebelik haftası, tanı sırasındaki açlık plazma glukozu ve HbA1C düzeyi, sistolik ve diyastolik ortalama arteryel kan basıncı, tanı sırasındaki VKİ, taniya kadar olan ağırlık artışı;
3. Doğuma kadarki süreçte: Takipte yalnızca diyet tedavisi ile hedef kan glukoz düzeylerine ulaşamayıp insülin ihtiyacı olan olgular (29), doğuma kadar toplam ağırlık artışı, doğum haftası ve bebeğin doğum ağırlığı belirlenerek kaydedildi.

Postpartum 6-12. haftalar arasında 12 saat açlık sonrası olgulara 75 gr OGTT uygulandı, HbA1C düzeylerine bakıldı. Olgular ADA kriterlerine göre postpartum normal, BAG, BGT , BAG ve BGT birlikteliği ve diyabetes mellitus olarak beş gruba ayrıldı. Açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl olanlar BAG, OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl olanlar BGT, her ikisinin birlikteliği BAG+BGT ve açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl yada OGTT sonrası 2. saat

plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olanlar diyabetes mellitus olarak kabul edildi³⁰.

Önceden belirlenmiş gebelik öncesi, tanı sırasında ve doğuma kadarki süreçte olan ve risk oluşturduğu varsayılan özelliklerin doğum sonrası glukoz anormallikleri ile ilişkileri her bir grup için ayrı ayrı incelendi. Bu risk faktörleri açısından gruplararası farklılığın olup olmadığına bakıldı. Anlamlı ilişki saptananlarda bu ilişkinin diğer faktörlerden bağımsız olup olmadığı belirlendi. Riski önceden belirleyebilme gücü saptandı.

Ölçüm ve Analizler:

Hastaların vücut ağırlıkları açlıkta standart terazi yardımı ile ölçüldü. Boy ölçümü için standart boy ölçer kullanıldı. Vücut kitle indeksi kg/m^2 formülü ile hesaplandı. Kan basıncı ölçümleri 5 dakika istirahat sonrası oturur pozisyonda sfigomanometre yardımı ile ardışık 3 ölçümün ortalaması olarak kaydedildi. Plazma glukozu ,Roche Modüler Analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) glukoz oksidaz metodu kullanılarak ve HBA1C ölçümleri aynı analizör yardımı ile hemolizat uygulaması ve Tina-quant Hemoglobin A1c Gen.3 reagent kullanılarak % Hemoglobin A1c (DCCT/NGSP) değerleri olarak verildi.

İstatistik:

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında

sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, değişken sayısına göre normal dağılım gösteren parametreler için Student T test ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Anova, normal dağılım göstermeyen parametrelere de Mann Whitney U testi ve ikiden fazla değişken karşılaştırmalarında Kruscal Wallis testi kullanıldı. Çoklu ve lojistik regresyon analizleri ile bağımsız risk faktörleri tespit edildi. Saptanan ilişkinin büyüklüğünü belirlemek için odds oranı ve güven aralıkları hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 178 olgudan 26 sı tanı aldıktan sonraki takiplerine gelmediği için, 70 olgu ise doğum sonrası 6-12. haftalar arasında OGTT kontrolü için tekrar başvurmadığı için takipten çıkarıldı. Takipte kalan 82 olgudan postpartum 6-12. haftalar arası yapılan 75 gr OGTT sonuçlarına BAG+BGT tanısı alan 2 olgu grup oluşturmak için yeterli sayıda olmadıklarından çalışmadan çıkarıldı. Bu şekilde çalışmayı 80 hasta tamamlamış oldu. Çalışmayı tamamlayan 80 olgudan postpartum 6. Haftada yapılan OGTT sonrasında %58,7 si normal glukoz metabolizması (n=47),%13,7 'si BAG (n=11) ve %27,5 'i BGT (n=22) olarak saptandı. Hiçbir hastada postpartum erken dönemde diyabet tespit edilmedi. Bu şekilde olgular postpartum OGTT sonuçlarına göre normal, IFG ve IGT grubu olmak üzere üç gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan olguların postpartum glukoz metabolizma durumuna göre dağılımları, gebelik öncesi, GDM tanı döneminde ve doğuma kadarki olan süreçte saptanan karakteristik özellikleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların postpartum glukoz metabolizma durumuna göre dağılımları, gebelik öncesi, GDM tanı döneminde ve doğuma kadarki olan süreçte saptanan karakteristik özellikleri

Dönem	Özellikler	Normal Grup	İfg Grubu	İgt Grubu
Gebelik öncesi	olgu sayısı(n)	47	11	22
	Eski GDM öyküsü (n)	12	3	5
	Makrozomik bebek doğurma öyküsü (n)	6	2	2
	Ailede diyabet öyküsü (n)	14	7	7
	Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²)	27,4±5,3	26,8±3,4	24,1±5,0
GDM tanısı sırasında	Yaş (yıl)	32,5±4,5	33,8±4,2	30,8±5,0
	Tanı konulan gebelik haftası	27,1±4,6	28,0±4,8	26,6±3,7
	Tanıda açlık plazma glukozu (mg/dl)	91,5±11,0	89±12,5	90,5±10,5
	Tanıda HbA1C(%)	5,5±0,6	5,7±0,6	5,5±0,7
	Tanıda SKB(mm/Hg)	115,7±7,1	113,6±5,0	113,1±6,4
	Tanıda DKB(mm/Hg)	70,4±6,9	68,1±6,0	68,6±7,7
	Tanıda VKİ (kg/m ²)	30,7±4,9	30,9±2,4	29,8±4,8
	Tanıya kadar ağırlık artışı (kg)	8,7±4,5	9,6±3,6	8,9±3,9
Doğuma kadar geçen süreçte	İnsülin tedavisi alanlar (n)	20	8	13
	Doğuma kadar ağırlık artışı (kg)	11,3±5,1	12,4±4,2	11,2±4,3
	Doğum haftası	38,0±1,1	37,9±1,1	37,7±2,0
	Bebeğin doğum ağırlığı (gr)	3332,8±423,3	3527,9±404,0	3312,7±567,1

GDM:gestasyonel diyabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi, HbA1C: Glikozile hemoglobin ,SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Gebelik Öncesi Dönem Risk Faktörleri

Önceki gebeliklere ait gestasyonel diyabet öyküsü açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,35 ve p=0,49). Yine BAG ve BGT grubu arasında da fark yoktu (p=0,12).

Makrozomik (>4000 gr) bebek doğum öyküsü açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,17 ve p=0,21). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu (p=0,43).

Birinci derece yakınlarda diyabet varlığı açısından normal grupla BAG grubu arasında anlamlı farklılık varken (p=0,042) , aynı anlamlı fark normal grupla BGT grubu arasında gözlemlenmedi (p=0,24). BGT ve BAG grubu arasında da anlamlı farklılık vardı (p=0,034).

Gebelik öncesi VKİ açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,19 ve p=0,38). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu (p=0,32).

Tanı Sırasındaki Risk Faktörleri

GDM tanısı sırasındaki olguların yaşları açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,37 ve p=0,42). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu (p=0,24).

GDM tanısı konulan gebelik haftası açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,32 ve p=0,29). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu (p=0,42).

Tanı sırasındaki açlık plazma glukoz düzeyleri açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla p=0,22 ve p=0,17).

Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,082$).

Tanı sırasındaki glikozile hemoglobin (HbA1C) değerleri açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,091$ ve $p=0,34$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,26$).

Tanı sırasındaki ortalama SKB ve DKB ölçümleri açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla SKB için $p=0,54$ ve $0,81$; DKB için $p=0,072$ ve $0,23$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu (SKB için $p=0,16$; DKB için $p=0,78$).

Tanı sırasındaki VKİ ölçümleri açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,39$ ve $p=0,48$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,62$).

Gestasyonel Diyabet Tanısından Sonraki Süreçte Olan Risk Faktörleri:

Takipte diyet tedavisi ile hedef glukoz değerlerine ulaşamayıp insülin ihtiyacı gösteren olgular normal grupta 20 olgu (%42,5), BAG grubunda 8 olgu (%72,7) ve BGT grubunda 13 olgu (%59,9) olarak belirlendi. Bu bulgulara göre normal grup ile BAG grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık varken ($p=0,039$) aynı anlamlı fark normal grupla BGT grubu arasında ($p=0,056$) ve BAG grubu ile BGT grubu arasında gösterilemedi ($p=0,31$).

Gebelik başlangıcından doğuma kadarki süreçte toplam ağırlık artışı açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,19$ ve $p=0,41$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,43$).

Doğum haftası açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,45$ ve $p=0,38$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,22$).

Bebeğin doğum ağırlığı açısından normal grupla BAG grubu ve BGT grubu arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,25$ ve $p=0,43$). Yine BGT ve BAG grubu arasında da fark yoktu ($p=0,60$).

Risk Analizi:

İncelenen tüm özellikler yönünden yalnızca ailede diyabet varlığı yönünden ve takipte insülin ihtiyacı yönünden normal grup, BAG grubundan farklılık göstermiş olup; normal grupla BGT grubu arasında gebelik öncesi, tanı sırasında yada doğuma kadarki süreçte olan risk faktörleri açısından fark bulunmadı. Lojistik regresyon modeli kullanılarak yapılan regresyon analiziyle birinci derece yakınlarında diyabet varlığının bağımsız olarak doğum sonrası erken dönem BAG varlığı ile ilişkisi belirlendi ($p=0,037$). İstatistiksel risk analizinde (odds oranı) ailede diyabet öyküsü olanların (%25-80 güven aralığında) 1,7 kat artmış doğum sonrası BAG riskine sahip olduğu saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda gestasyonel diyabetik olgularda prenatal ve perinatal risk faktörlerinin doğum sonrası erken dönemde saptanan glukoz anormallikleri üzerine etkisini inceledik ve yalnızca birinci derece yakınlarında olan diyabet varlığı ve takipte insülin ihtiyacı belirmesi ile postpartum erken dönem BAG saptanması arasında anlamlı ilişki bulduk. Aynı ilişki bir başka glukoz anormalliği olan BGT ile gösterilemedi. Lojistik regresyon analizi ile ailede diyabet öyküsünün postpartum erken dönemde BAG gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu saptadık. Ailede diyabet öyküsü olan GDM'li olgularda postpartum erken dönem BAG saptanma ihtimalinin 1,7 kat artmış olduğunu belirledik.

Postpartum erken dönem glukoz anormallikleri postpartum BAG, BGT, BAG ve BGT birlikteliği ile tip 2 diyabet olarak sınıflandırılabilir. Postpartum erken dönem glukoz anormalliklerinin sıklığının gestasyonel diyabetiklerde %18,5 ile %42,5 arasında değişen geniş bir aralığa sahip olması irksal farklılıklara, tanısal metotlara ve belki de en önemlisi gebelerin sahip olduğu belirli risk faktörlerine bağlı olabilir^{2,16-18}. Biz çalışmamızda bu olası risk faktörlerini metodolojinin kolay anlaşılabilmesi ve risk döneminin olası belirleyici etkisini saptayabilmek için üç döneme ayırdık. İlk

dönem gebelik öncesi riskleri , 2. dönem henüz GDM tanısının konulduğu andaki riskleri ve 3. dönem ise tanıdan sonraki dönemde oluşan riskleri içermektedir. Amacımız gestasyonel diyabeti olan bir olguda postpartum erken dönemde patogenetik mekanizmaları birbirinden farklı iki durum olan BAG ve BGT üzerine hangi dönemdeki risklerin daha belirleyici olabileceğini tespit etmektir. Değişkenleri tek tek karşılaştırdığımızda yalnızca ailede diyabet varlığının doğum sonrası erken dönem BAG için bağımsız risk faktörü olduğunu gördük. Bunun dışında takipte insülin ihtiyacının olması ile postpartum erken BAG saptanması arasında da bir ilişki vardı ancak bu durum bağımsız bir risk belirteci olarak değerlendirilemedi. Diğer olası riskler açısından postpartum glukoz anormallikleri olanlar ve normaler arasında bir fark yoktu. İnsülin kullanımının postpartum glukoz anormallikleri için bağımsız risk oluşturduğunu bildiren çalışmalara literatürde rastlanmaktadır^{4,8,16,31}. Ancak bu çalışmalarda gebelikte insülin kullanımının özellikle postpartum diyabet gelişimi yada tüm glukoz anormallikleri ile ilişkisi belirtilmiş, BGT ve BAG arasındaki farklılığa değinilmemiştir. Yine literatürde ailede diyabet öyküsü olan GDM olgularında postpartum uzun dönemde diyabet riskinin artmış olduğuna dair yayınlar varsa da^{32,33} bunun karşıtı olan çalışmalar da bulunmaktadır³⁴.

Tip 2 diyabet ve GDM benzer patofizyolojik özelliklere sahiptir ve iki ana metabolik defekt mevcuttur: 1.İnsüline hedef hücre direnci 2. Periferik insülin direncini kompanse edemeyecek şekilde göreceli yetersiz insülin salınımı ile karakterize beta hücre disfonksiyonu³⁵. Gebelikte glukoz ve aminoasitler gibi metabolik kaynakların maternal kullanımını azaltıp fetüse aktarabilmek amacı ile akut ve ağır bir periferik insülin direnci gelişir ki eğer pankreas bu durumu kompanse edebilecek ölçüde insülin sekresyonunu arttıramazsa GDM ortaya çıkar³⁶.Defektif pankreatik beta hücre rezervi kompensasyonun sağlanamamasından sorumludur ki ailede diyabet

varlığı defektif beta hücre popülasyonu için bir risk oluşturmaktadır³⁷. Patogenetik olarak BAG gelişiminde artmış hepatik glukoz salınımını kompanse edemeyecek defektif beta hücreleri ön planda iken BGT oluşumunda ağır periferik insülin direncinin oluşturduğu postprandiyal glukoz kullanım bozukluğunun ön planda olduğu düşünülmektedir^{38,39}. Bu varsayım ailede diyabet varlığının defektif beta hücre sekresyonu ile ilgisi ve postpartum BAG gelişmesi arasındaki ilişki belki açıklanabilir. Takipte GDM olanlarda insülin ihtiyacı meydana çıkması da defektif insülin salınımı ile ilgilidir ve postpartum BAG saptanması arasındaki ilişki de aynı sebeple açıklanabilir. Ancak hem BAG hem de BGT patogenetik mekanizmalarının içiçe geçmiş olduğu da unutulmamalıdır³⁸⁻⁴⁰.

Çalışmamızın en önemli eksiği çalışmayı tamamlayan olgu sayısının azlığıdır. Dünya sağlık örgütü ve Amerikan Diyabet Derneğinin kuvvetli önerilerine rağmen GDM olgularının %50'sinden azı postpartum 6-12. haftada glukoz yükleme testi yaptırmak için dönmektedir^{18,19,41}. Bizim de uyarılarımıza ve çalışmamıza gönüllü katılmış olmalarına rağmen olgularımızın %46'sı postpartum dönemde OGTT yaptırmak için başvurmuş bu nedenle çalışmayı kısıtlı sayıda hasta tamamlayabilmiştir.Oranlarımız diğer çalışmalardaki oranlarla paralellik göstermektedir^{18,19,41}.

Sonuç olarak GDM olgularındaki risk faktörlerinin postpartum glukoz anormalliklerine etkisini inceledik. Her ikisi de prediyabetik durum olmasına rağmen patogenetik mekanizmaları birbirinden ayrılıklar gösteren postpartum erken dönem BAG ve BGT anormallikleri arasında bu risk faktörleri açısından bir fark olup olmadığını araştırdık ve ailede diyabet öyküsünün postpartum erken dönem BAG için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak aynı durumun BGT için söz konusu olmadığını tespit ettik. Bu bulguyu aile öyküsü nedeni ile olası pankreasta defektif beta hücre insülin sekresyonu varsayımı ile bağdaştırdık.Takipte insülin ihtiyacı gelişmesi ile

postpartum BAG gelişimi arasındaki pozitif ilişki bu düşüncemizi desteklemekteydi. Ancak benzer çalışmaların daha geniş hasta popülasyonunda yapılması ve uzun dönemde diyabet gelişimi açısından postpartum BAG ve BGT gruplarının yakın takibi ile ailede diyabet öyküsünün bu hastalarda uzun dönem etkisinin belirlenmesi bizim ön çalışma niteliğinde olan verilerimizi daha değerli kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28:37-42.
2. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163:93-8.
3. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:914-9.
4. Dacus JV, Meyer NL, Muram D, Stilson R, Phipps P, Sibai BM. Gestational diabetes: postpartum glucose tolerance testing. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 171:927-31.
5. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Janez Met al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1053-8.
6. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003; 19:259-70.
7. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25:1862-8.
8. Ogonowski J, Miazgowski T. The prevalence of 6 weeks postpartum abnormal glucose tolerance in Caucasian women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 84:239-44.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20:1183-97.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin. Clinical management uidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2001; 98:525-38.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetes in pregnancy: Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. Clinical guideline 63. London: NICE, 2008.
13. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S et al. Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. *Can Med Assoc J*. 1998; 159:1-29.
14. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop—Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007; 30:251-60.
15. Kitzmiller JL, Dang-Kilduff L, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. *Diabetes Care*. 2007;30: 225-35.
16. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet. Gynecol*. 1995; 86 : 97-101.
17. Agrawal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: implication of variation in post-partum follow-up criteria. *Eur J Obstet Gynecol*. 2004; 113: 149-53.
18. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol*. 2006; 108: 1456-62.

19. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early postpartum glucose tolerance test. *Diabetes*. 1995; 44:586–591
20. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillières Clin Obstet Gynaecol*. 1991; 5:461–84
21. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany R, Vaisrub N: Gestational diabetes mellitus: correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during first year postpartum. *Diabetes*. 1985; 34:111–5.
22. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168:1139–45.
23. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Quart J Med*. 1990; 7:1219–28.
24. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee WP, Trigo E, Nader I et al. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes*. 1998; 47:1302–10.
25. Larsson G, Spjuth J, Ranstam J, Vikbladh I, Saxtrup O, Astedt B. Prognostic significance of birth of a large infant for subsequent development of maternal noninsulin-dependent diabetes mellitus: a prospective study over 20–27 years. *Diabetes Care*. 1986; 9:359–64
26. Bartoli E, Fra GP, Carnevale Schianca GP. The oral glucose tolerance test (OGTT) revisited. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:8-12.
27. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:1256-61
28. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34:62.
29. Thompson DJ, Porter KB, Gunnells DJ, Wagner PC, Spinnato JA et al. Prophylactic insulin in the management of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1990; 75:960
30. American Diabetes Association. The American Diabetes Association (ADA) has been actively involved in the development and dissemination of diabetes care standards, guidelines, and related documents for many years. Introduction. *Diabetes Care*. 2009; 32:1-2
31. Schaeffer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2002; 186: 751–6.
32. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Groop L, Berntorp K. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53:452-7.
33. Carocha A, Rijo C, Amaral N, Aleixo F, Rocha T. Diabetes in pregnancy - postpartum screening. *Acta Med Port*. 2012; 25:165-8.
34. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006; 55:792-7.
35. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003; 46:3–19
36. Buchanan TA: Pancreatic beta-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:989–93
37. Vrbikova J, Bendlova B, Vankova M, Dvorakova K, Grimmichova T, Vondra K et al. Beta cell function and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: influence of the family history of type 2 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2009; 25:597-602.
38. Verrotti A, Chiarelli F, Capani F, Morgese G. Prediabetes: genetic, immunological and metabolic aspects. *Panminerva Med*. 1993; 35:179-85.
39. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type

- II diabetes in African-Americans. The significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. *Diabetes Care*. 1997; 20:396-404.
40. Del Prato S, Marchetti P. Beta- and alpha-cell dysfunction in type 2 diabetes. *Horm Metab Res*. 2004;36:775-81.
41. Hunt KJ, Conway DL. Who returns for postpartum glucose screening following gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198: 404-6.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Dr. Okan Bakıner
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği
Yüreğir/ADANA
e-mail; okanbakiner@mynet.com

geliş tarihi/received :26.02.2013
kabul tarihi/accepted:01.04.2013