

Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tedavisi

Gestational Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment

Öz

Gestasyonel diyabet (GDM), gebeliğe bağlı gelişen insülin direnci ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir. GDM hem bebek hem de annede olumsuz sonuçlara yol açar. GDM olan kadınlarda tip 2 DM, tip 1 DM ve kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır. GDM erken tanı ve etkin tedavisi maternal ve fetal komplikasyonlar ile uzun dönem komplikasyonları azaltır. GDM risk faktörlerinden en az birine sahip olanlarda GDM riski artmıştır, risk faktörü sayısı arttıkça risk de artar. GDM için tarama iki veya tek aşamalı oral glikoz tolerans testi (OGTT) olarak yapılabilir. En iyi tarama testi hakkında hala fikir birliği bulunmamaktadır. Erken gebelikte taramanın faydasına ait kanıt bulunmamakla beraber tanı konulmamış tip 2 DM şüphesi yüksek kadınlarda ilk prenatal vizitte tarama veya tanı testleri yapılabilir. Eğer erken tarama yapılmadıysa veya negatifse taramanın 24-28. gestasyonel haftalarda yapılması önerilmektedir. GDM’da tedavinin perinatal sonuçları iyileştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir. Hedef diyabetik olmayan gebe kadınlarınkine benzer glukoz değerlerine ulaşmaktır.

GDM’da tedavinin birinci basamağını oluşturan tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı ile kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve hasta tarafından yapılacak kan glikoz takibi ile tedavi düzenlenmelidir. Gebelik sırasında fetusun da yakın takibi gerekmektedir. Doğum sonrası yeni doğan metabolik bozukluklar açısından yakından izlenmelidir. GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 gram glikozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 1-3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir.

Abstract

Gestational diabetes (GDM) is associated with insulin resistance in pregnancy and genetic predisposition. GDM may lead to various types of adverse outcomes for both the foetus and the mother. Women with GDM are at increased risk of developing type 2 diabetes, type 1 diabetes and cardiovascular disease. Identifying and treating GDM reduces maternal and foetal complications, as well as long term complications. Pregnant women with at least one risk factor appear to be at increased risk of developing GDM; the risk increases when multiple risk factors are present. Screening for GDM is performed using either a two step or one step oral glucose tolerance test. Currently there is no consensus on the optimal approach to screen for GDM. While there are no proven be-

Uzm. Dr. A. Serap YALIN
Anadolu Sağlık Ataşehir Tıp Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Anadolu Sağlık Ataşehir Tıp Merkezi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Barbaros Mah. Ortahisar Sok.
Ataşehir/İstanbul

Tel/phone: +90 216 547 11 00
E-mail:
serap.yalin@anadolusaglik.org
srpyalin@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Gestasyonel diyabet, risk faktörleri, tarama, oral glikoz tolerans testi, tedavi yönetimi

Keywords:

Gestational diabetes, risk factors, screening, oral glucose tolerance test, management

Geliş Tarihi - Received
17/02/2017
Kabul Tarihi - Accepted
15/03/2017

nefits to screening for diabetes in early pregnancy, screening/testing can be performed as early as the first prenatal visit if there is a high degree of suspicion that the pregnant woman has undiagnosed type 2 diabetes. In the absence of early screening or if early screening/testing is negative, universal screening is performed at 24 to 28 weeks of gestation. Treatment has been demonstrated to improve perinatal outcomes in two large randomized studies. The goal of therapy during pregnancy is to achieve glucose profiles similar to those of nondiabetic pregnant women. Treatment of GDM starts with medical nutrition therapy. If normoglycemia cannot be maintained by medical nutritional therapy and exercise, then insulin therapy should be initiated and the titration of insulin dose to blood glucose levels is based upon frequent self-monitoring. Development of foetus during pregnancy and neonatal metabolic complications should be monitored closely. Women with GDM should be tested for persistent diabetes or prediabetes at 6–12 weeks' postpartum with 75-gram OGTT using nonpregnancy criteria. Women should also be tested every 1–3 years thereafter. Women with a history of GDM have a greatly increased risk of conversion to type 2 diabetes over time. Lifelong intense lifestyle changes should be implemented and metformin should be initiated if necessary.

Gestasyonel diyabet (GDM), uzun yıllar boyunca gebelik öncesinde bulunması veya gebelik sonrasında devam etmesine bakılmaksızın ilk kez gebelik sırasında saptanan herhangi bir derecedeki glikoz intoleransı olarak tarif edilmiştir. Bu tanım GDM tanısını standardize etmekle beraber kesinlikten uzak bir tanıdır. Artmış obezite ve tip 2 diyabet (DM) sıklığı, hem doğurganlık çağındaki tip 2 DM kadınların hem de daha önceden tanı konulmamış tip 2 DM kadınların sıklığında artışa yol açmıştır.

Gebelikteki DM olgularının %90'ını GDM, %8'ini tip 2 DM oluşturmaktadır. Gebelik öncesi bilinen DM tüm gebeliklerin %1'ini etkilemektedir.

Tanı almamış gebe tip 2 DM kadınların sayısındaki artış nedeni ile Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tip 2 DM risk faktörleri olan kadınların ilk prenatal vizitte DM standard tanı kriterleri ile değerlendirilmesini önermektedir (1). İlk trimesterde DM tanısı alan kadınlar önceden var olan pregestasyonel diyabet (tip 2 DM veya çok ender olarak tip 1 DM) olarak sınıflandırılır. GDM ise daha önceden var olan tip 2 DM veya tip 1 DM olmadığı aşikar olan ve ilk kez gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde saptanan DM olarak tanımlanmaktadır. Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu (IADPSG) 75 gram oral glikoz tolerans testi (OGTT) GDM tanı kriterleri gebeliğin ilk trimesterına ait dataya dayanmadığı için, erken gebelikte açlık plazma glikozu

(APG) veya OGTT değerlerine göre GDM tanısı kanıta dayalı kriterlere dayanmamaktadır.

Dünya sağlık örgütü (WHO), ilk kez gebelik sırasında saptanan hiperglisemiyi gebelikte DM veya GDM olarak sınıflanmasını önermektedir (2). Bu iki grupta tedavi yaklaşımları aynı olmakla beraber GDM olan kadınlardan farklı olarak gebelikte DM olan kadınların diyabet komplikasyonları açısından değerlendirilmeleri, daha yoğun kan şekeri takibi ve gebelik sonrasında da daha yakın takip edilmeleri önerilmektedir. Gebelikte DM tanısı 2006 WHO kriterlerinden bir veya daha fazlası karşılanıyorsa konulur:

- Açlık plazma glikozu (APG) ≥ 126 mg/dL
- 2. saat plazma glikozu (PG) ≥ 200 mg/dL
- Rastgele plazma glikozu (PG) ≥ 200 mg/dL

Gebelikte DM, gebeliğin herhangi bir evresinde WHO kriterlerine göre tanı konan asemptomatik gebeleri ve rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL olan ve klasik diyabet belirtileri olan gebeleri kapsar.

WHO, GDM tanısını gebeliğin herhangi bir evresinde aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığına dayandırır (2)

- APG 92-125 mg/dL
- 75 gram OGTT 1. saat glikoz ≥ 180 mg/dL
- 75 gram OGTT 2. saat glikoz 153-199 mg/dL

Ülkemizde ise konu ile ilgili otoriteler, IADPSG kriterleri ile GDM tanısı koymak çok kolaylaşacağından, GDM tanısı alan gebe sayısının çok artacağına, bu durumun ekonomik ve emosyonel sorunları beraberinde getireceğine işaret ederek iki aşamalı (50 gram glikozla ön tarama testi ve ardından 100 gram glikozla OGTT) tanı yaklaşımına devam edilmesini benimsemektedirler (3). Bu sebeple Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), jinekoloji camiası tarafından benimsenen iki aşamalı tanı yaklaşımının sürdürülmesini önermekle birlikte kolay uygulanması, GDM tanısına standardizasyon getirmesi ve glikoz kesim noktalarının doğrudan fetusun komplikasyonlarına dayanarak belirlenmesi nedeniyle, alternatif olarak, 75 gram glikozla OGTT'nin de GDM tanısında kullanılabileceğini önermektedir. TEMED, riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte gestasyonel diyabet veya gestasyonel glikoz intoleransı araştırılmasını önermektedir. TEMED önerilerine göre:

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dL) çıkan gebelerde A1C bakılmalıdır. Eğer A1C de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. APG düzeyi prediyabetik sınırlarda (100-125 mg/dL) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır.

Görüldüğü üzere, GDM tanımı gruplar arasında farklılıklar göstermektedir. Amerikan Obstetrisyen ve Jineolog-

lar Birliği (ACOG) hala GDM'in ilk tanımladığı şekli olan "gebelik sırasında ortaya çıkan ve tespit edilen glikoz tolerans bozukluğu" ifadesini kullanmaktadır (4). Son yıllarda ADA, IADPSG, WHO, Uluslararası Obstetrisyen ve TEMD gebelik öncesi olası diyabeti olup gebelikte tanı konulan kadınlarla, gebeliğe eşlik eden insülin direncine bağlı gelişen diyabeti olanların ayırımına gitmeyi hedeflemişlerdir (1-3, 6-3). ADA, WHO, IADPSG, FIGO ve TEMD diyabet tanı kriterlerine sahip kadınlarda ilk prenatal vizitte aşikar diyabet tanısı konulmasına izin vermektedir. Bir başka deyişle gebeliğe bağlı insülin direnci gelişmeden önce yani gebeliğin erken döneminde diyabet tanı kriterlerine sahip hastanın gebelik öncesi diyabet olduğu kabul edilebilir. Gebeliğin 24-28 haftasındaki diyabet tanısı GDM ile uyumlu iken, ilk prenatal ziyaret (gebeliğin erken evresinde) aşikar diyabet ile uyumludur. Ancak gebelik öncesi ve gestasyonel diyabet ayırımı için belirlenmiş kesin bir gebelik haftası bulunmamaktadır. Bu organizasyonlar "gestasyonel diyabet" terimini gebeliğin ikinci yarısında tespit edilen diyabet için kullanırlarken, "aşikar diyabet", "pregestasyonel diyabet" ve "gebelikte diyabetes mellitus" terimlerini insülin direncinin daha az belirgin olduğu erken gebelikte, gebe olmayan bireylerde kullanılan kriterlerle tanı konulan gebeler için kullanırlar. Gebelik diyabeti terimi aynı zamanda erken gebelikte, gebe olmayan bireylerin tanı kriterlerine uymayıp gestasyonel diyabet tanı kriterlerine uyanlar için de kullanılır. Ancak bu yaklaşımın dezavantajı erken gebelikte GDM tanı kriterlerinin henüz netleşmemiş olmasıdır.

Fizyopatoloji

GDM, gebeliğe bağlı gelişen insülin direnci ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir. Gebelik, plasentadan salgılanan diyabetojenik hormonlar (büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen ve progesteron) nedeni ile insülin direncinin eşlik ettiği bir süreçtir. Bu ve diğer metabolik değişiklikler sayesinde gebelik boyunca fetusa bol miktarda besin ulaşması sağlanır. Gebeliğin başında (ilk trimester ve 2. trimesterin ilk yarısı) sağlıklı gebelerde açlık ve tokluk glukoz değerleri normalde gebe olmayan kadınlara göre daha düşüktür (2). GDM, gebeliğe bağlı gelişen insülin direncine aşmak için gereken yeterli pankreatik rezerv sahip olmayan kadınlarda gelişir.

Prevalans

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre sıklığı %6-7 olarak bildirilmekle beraber farklı coğrafik bölgelerde ve çeşitli ırk ve etnik gruplar arasında farklılık gösterir (7).

IADPSG tarafından 2010'da önerilen yeni GDM tanı kriterlerine göre global prevalans %17 olarak tahmin edilmiştir (8).

Önemi

Gebelikte daha önce bilinen diyabeti olmayan kadınlarda hiperglisemi varlığının taranması, tanısı ve tedavisinin olumlu etkileri ilk kez 1960'larda O'Sullivan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (9). Genellikle asemptomatik bir durumdur. Doğumla birlikte sıklıkla düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlar. Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür.

GDM hem bebek hem de annede olumsuz sonuçlara yol açar. Çok uluslu 23000 gebe kadının dahil edildiği kohort çalışması olan The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasında maternal, fetal ve neonatal istenmeyen sonuçların daha önce gebelik için normal kabul edilen aralıklar içinde bile olsa 24-28. haftalardaki maternal glisemi düzeyi ile sürekli bir artış gösterdiğini bulunmuştur (10). Komplikasyon riski APG 75mg/dL üstündeki değerleri ile 1 ve 2 saatlik OGTT değerleri arttıkça yükselir. Bu sürekli bir etki olduğundan, risk artışını belirleyen net bir eşik değer yoktur (10-12).

GDM'un Fetus ve Annede Yol Açtığı Komplikasyonlar

- Preklampsi, eklampsi
- Hidroamniyoz
- Makrozomi ve gestasyonel yaşa göre büyük (GYB)
- Fetal organomegali
- Maternal ve fetal doğum travması
- Sezaryen
- Perinatal mortalite
- Neonatal solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, eritreml)

Organogenez sırasında hiperglisemisi yani bilinen veya bilinmeyen aşikar diyabeti olan kadınlarda düşük ve konjenital anomali riski artmıştır. İlk trimesterden sonra GDM gelişen kadınlarda malformasyon sıklığı artmamıştır (2). Bu da prekonsepsiyonel glisemik kontrolün anormal fetal gelişiminin ana belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir.

Gebelikte DM olan kadınların fetuslarının %30'u GYB'dir. GDM olup, hedeflerin üzerinde kilo artışı olanlarda erken doğum, GYB ve sezaryen doğum riski artmıştır (13). Hedeflerin altında kilo alan GDM olan kadınlarda da gestasyonel yaşa göre küçük (GYK) riski artmıştır. Diyabetik annelerin fetuslarında abdominal çap sıklıkla normal büyüme persantillerinin ve kafa ve femur persantillerinin üzerindedir.

Makrozomi, normoglisemik kadınlara kıyasla 3 kat artmıştır. Maternal obezite ile makrozomi arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulunur. Obez kadınların yeni doğanlarında makrozomi riski normal kilolu kadınlara göre 2 kat artmıştır (14). Bu glisemik kontrolün makrozomiyi tamamen engelleyemediğini gösteren bazı çalışmaları açıklamaktadır. Gebelik diyabeti ile ilişkili makrozomi abdominal ve interskapular alanlarda sübkutan yağ artışı ile karakterize spesifik patern gösterir (15). Bu nedenle de omuz distozisi, brakial pleksus travmaları diyabetik annelerin infantlarında daha sık görülür.

GDM, gebelikte glikozürisi olan kadınlar, daha önceden DM olan annelerden doğan çocuklarda açlık glikoz ve insülin değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (16). Bu annelerden doğan çocuklarda obezite ve metabolik sendrom riski artmıştır (17).

West ve ark diyabetik annelerden doğan çocuklarda endotel hasarı ve inflamasyon markerlarının, leptin düzeylerinin arttığını, beden kitle indeksi (BKİ), bel çevresi ve sistolik kan basıncının daha yüksek olduğunu ve adiponektin düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir (18).

Nomura ve ark GDM ve düşük sosyoekonomik düzeyin dikkat bozukluğu/hiperaktivite sendromları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (19).

İnsülinin 1922'deki keşfi ve 1970'lerden itibaren obstetri alanındaki gelişmelerle perinatal mortalitede 30 kat azalma sağlanmasına rağmen perinatal mortalite diyabetik olmayan kadınlara göre diyabetik kadınlarda 2 kat fazladır.

Maternal glisemik kontrolle ilişkili olarak polistemi, hipoglisemi, hipokalsemi, posnatal hiperbilirubinemi ve respiratuvar problemler diyabetik gebeliklerde daha sık görülür.

GDM olan kadınlarda tip 2 DM, tip 1 DM ve kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır. Stuebe ve ark diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak GDM'un doğumdan sonraki 3 yılda kalıcı metabolik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (20). Benhalima ve ark postpartum periodta GDM olan kadınlarda glikoz intolerans sıklığının artmış olduğunu bildirmişleridir. Ayrıca postpartum glikoz intoleransı olmayan kadınlara göre postpartum glukoz intoleransı olan kadınlarda beta hücre fonksiyonunun daha düşük olduğunu bulmuşlardır (21). Diyabet öyküsü olan annelerin bebeklerinde doğum travması sıklığı 2 kat, sezaryen sıklığı 3 kat, yeni doğan yoğun bakımda izlem sıklığı 4 kat artmıştır. Çalışmalar bu morbidite risklerinin maternal glikoz düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. GDM erken tanı ve etkin tedavisi maternal ve fetal komplikasyonlar ile uzun dönem komplikasyonları azaltır.

Risk Faktörleri

TEMĐ tarafından önerilen risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır.

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü varlığı
- Anne yaşının 40'dan büyük olması
- Glikozüri
- Daha önceden tespit edilmiş glukoz yükseklığı (prediyabet) öyküsü
- Birinci derece akrabalarda DM
- Makrozomik bebek doğurmak
- Polikistik over sendromu
- Kortikosteroid veya antipsikotik kullanmak
- ADA risk faktörü olup gebeliğin erken döneminde değerlendirilmesi gereken kadınları; BKİ \geq 25kg/m² olup ilaveten aşağıdaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasının olduğu kadınlar olarak tanımlamaktadır.
- Önceki gebeliklerde GDM varlığı
- A1c \geq 5,7, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) veya bozulmuş açlık glikozu (BAG)
- Birinci derece akrabalarda DM
- Yüksek riskli ırk/etnisite
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Hipertansiyon (\geq 140/90 veya hipertansiyon için tedavi alıyor olmak)
- HDL<35mg/dL ve/veya trigliserid>250mg/dL
- Polikistik over sendromu (PKOS)
- Hareketsizlik
- İnsülin direnci ile ilişkili durumlar(ciddi obezite, akantozis nigrikans)

TEMĐ ve ADA önerilerine ilaveten diğer risk faktörleri

- Gebelik öncesi BKİ >30kg/m² olanlar, erken erişkinlik ve gebelikler arasında anlamlı kilo artışı olanlar ve gestasyonel dönemde çok fazla kilo alanlar
- Anne yaşı >25
- Açıklanamayan perinatal kayıp veya malformasyonlu infant
- Çoğul gebelik

Bu risk faktörlerinden en az birine sahip olanlarda GDM riski artmıştır, risk faktörü sayısı arttıkça risk de artar. Bu faktörlerin hiçbirine sahip olmayanlar düşük riskli olarak kabul edilir. ABD'de genel obstetrik popülasyonun sadece %10'u düşük riskli gruba girdiğinden selektif tarama yerine genel tarama önerilmektedir.

Moses ve ark, GDM sıklığını %6.7, 30 yaş ve üzerinde %8.5 ve konsepsiyon öncesi VKİ \geq 30 olanlarda %12.5, birinci derece akrabalarında DM olanlarda %11.2 olarak bildirmiştir. Bir veya daha fazla risk faktörü varlığı GDM olgularının %61'ini predikte etmiştir. Risk faktörü olmayan kadınların ise sadece %4.8'inde GDM saptanmıştır (22)

Fazla kilolu ve obez kadınlarda gebelik öncesi kilo kaybı GDM riskini azaltır. Tek başına veya diyetle beraber egzersizin GDM azalttığına dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ancak egzersiz ve sağlıklı beslenme gebelik öncesi kilo kaybı sağlar. Sigara bırakmak da GDM riskini azaltabilir.

Tanı

Tarama testlerinin amacı belli bir hastalığın gelecekte ortaya çıkması veya halihazırda bulunması olasılığı yüksek asemptomatik bireylerin tespit edilmesidir. GDM için tarama iki veya tek aşamalı iki veya tek aşamalı OGTT olarak yapılabilir. En iyi tarama testi hakkında hala fikir birliği bulunmamaktadır. Erken gebelikte taramanın faydasına ait kanıt bulunmamakla beraber tanı konulmamış tip 2 DM şüphesi yüksek kadınlarda (ör: BKİ>30, GDM öyküsü veya bilinen BGT, PKOS'u olanlar) ilk prenatal vizitte tarama veya tanı testleri yapılabilir. Ancak hangi riskli kadınlarda erken tarama yapılması gerektiğine dair valide edilmiş bir kriter bulunmamaktadır.

Eğer erken tarama yapılmadıysa veya negatifse taramanın 24-28. gestasyonel haftalarda yapılması önerilmektedir.

GDM'de OGTT sırasında barsaktan glikoz absorpsiyonu belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle gebelikteki hiperglisemi hızlı veya artmış glikoz absorpsiyonuna bağlı değildir (2).

TEMD Önerileri

İlk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve APG ölçülmelidir. APG yüksek (≥ 126 mg/dL) çıkan gebelerde HbA1c bakılmalıdır. Eğer HbA1c de yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir (3).

Yukarıdaki yüksek riskli gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli, pre-

diyabetik sınırlarda (100-125 mg/dL) bulunduğu, OGTT yapılarak gebe olmayanlardaki gibi yorumlanmalı ve test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır.

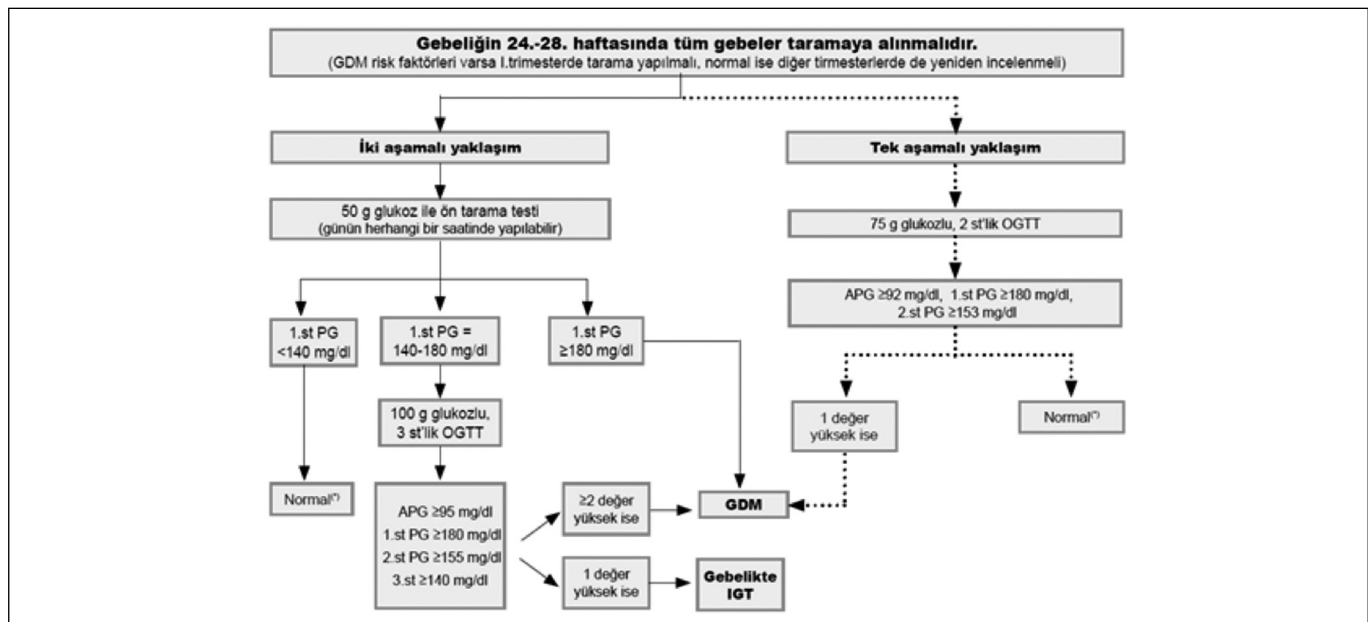
Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 diyabet ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda -riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır. GDM taraması için 50 gram glikozlu ön tarama testi yaklaşımı benimsenmelidir.

Tarama testinde 50 gram glikoz içirildikten sonra 1.st plazma glikozu (PG) 140-180 mg/dL bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 gram glikozlu 3 saatlik OGTT yapılmalıdır (şekil-1).

- 50 gram glikozlu tarama testinde 1.st PG ≥ 180 mg/dL bulunması durumunda OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır.
- 100 g glikozlu 3 saatlik OGTT'de 4 kesim noktasından 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 rakamı kesim noktasını geçen vakalar gestasyonel glikoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir.
- Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 g glikozlu tek aşamalı OGTT yapılabilir. Bu testte açlık, 1.saat ya da 2.saat kesim noktalarından birinin aşılması GDM tanısı koydurur.

ADA

Risk faktörü olan gebeler, standart tanı kriterleri kullanılarak ilk prenatal vizitte önceden var olan ancak tanı konulmamış diyabet açısından test edilmelidir.



Şekil 1. TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı GDM taraması ve tanısı (3).

Daha önceden bilinen DM olmayan tüm kadınlar 24-28. haftada GDM açısından değerlendirilmelidir (1).

ADA 24-28. haftalarda GDM tanısı için tek aşamalı "75 gram OGTT" veya iki aşamalı "50 gram tarama ve ardından pozitif olanlarda 100 gram OGTT" yaklaşımlarından herhangi birinin uygulanabileceğini önermektedir.

Tek aşamalı yaklaşımda ADA kriterleri, HAPO çalışmasına dayanan IADPSG önerilerine dayanmaktadır. Bu yeni kriterler ile daha fazla sayıda GDM tanısının maliyet artışı ve daha önce normal olarak sınıflanan bazı gebelerin takip ve tedavisini gerektireceği gerçeğine rağmen, ADA gebelikteki istenmeyen sonuçlara dayanarak saptanan ilk ve tek tanısal kriter olduğu için yeni kriterlerin kullanılmasını önermektedir.

Tek aşamalı yaklaşımda "75 gram OGTT" en az 8 saatlik açlık sonrası açlık, 1. ve 2. saat PG düzeyleri ölçülür. Aşağıdaki değerlerden en az bir tanesi aşılmışsa GDM tanısı konulabilir.

- APG: 92 mg/mL
- 1. saat: 180 mg/mL
- 2. saat: 153 mg/mL

İki aşamalı yaklaşımda, aç veya tok 50 gram glukoz sonrası 1. saatte PG ≥ 130 mg/dL, ≥ 135 mg/dL veya ≥ 140 mg/dL ise 100 gram OGTT'ye geçilir. Aşağıdaki değerlerden en az iki tanesi aşılmışsa GDM tanısı konulabilir.

- APG: 95 mg/mL
- 1. saat: 180 mg/mL
- 2. saat: 155 mg/mL
- 3. saat: 140 mg/mL

Diğer Grupların GDM Tanı Önerileri

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) iki aşamalı yaklaşım
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) tek aşamalı yaklaşım
- American Diabetes Association (ADA) tek veya iki aşamalı yaklaşım
- World Health Organization (WHO) tek aşamalı yaklaşım
- Canadian Diabetes Association (CDA) iki aşamalı (tercih edilmeli) veya tek aşamalı yaklaşım
- The Endocrine Society tek aşamalı yaklaşım
- Australian Diabetes in Pregnancy Society WHO yaklaşımı
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tek aşamalı yaklaşım
- International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tek aşamalı yaklaşım
- Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği (TEMED) iki aşamalı, alternatif olarak tek aşamalı

Özel Durumlar

Hasta kesin tanı için 100 gram OGTT tercih etmediği sürece 50 gram OGTT ≥ 200 mg/dL değerlerle de GDM tanısı konulabilir (100 gram OGTT gerekli değil) (23).

Bazı klinisyenler yükleme öncesi APG'na bakıp ≥ 92 mg/dL ise yüklemeyi iptal edip GDM tanısı koyabilmektedir. Ancak 100gram OGTT için en az 2 adet eşiği geçen değer gerektiğinden bu yaklaşım uygulanamaz. Genel popülasyon için DM tanı kriterlerinden biri olan açlık glikozu ≥ 126 mg/dL ise yükleme yapmadan GDM tanısı konulması da mantıklı bir yaklaşımdır. APG sonucuna bilinmeden yükleme yapmak da güvenli bir yaklaşım olduğundan, açlık glukozu değerine göre yükleme yapmak gerekli değildir (23).

OGTT testini tolere edemeyip testi tamamlayamayan kadınlarda periyodik glikoz ölçümleri faydalı bir yaklaşım olabilir.

Glikoz monitorizasyonu: Açlık ve tokluk kan şekeri takibi GDM riski yüksek olan ancak OGTT'yi tolere edemeyen veya gastrik bypass sonrası "dumping" sendromu olan kadınlar için bir alternatif olabilir (23).

OGTT'ye alternatif testler: OGTT'de kullanılan hiperozmolar solüsyon gastrik irritasyon, mide boşalmasında gecikme ve gastrik ozmotik dengesizliğe yol açıp nadiren bulantı ve/veya kusmaya neden olabilir. Solüsyonun buz üzerinde servis edilip verilmesi bulantıyı azaltabilir. Standard solüsyon yerine şeker, şekerli içecekler vb daha iyi tolere edilmesine rağmen daha az duyarlıdır ve validasyonları yoktur. Bu alternatifler ADA ve ACOG tarafından önerilmemektedir (23).

Takip ve Tedavi

GDM'da tedavinin perinatal sonuçları iyileştirdiği çalışmalarla gösterilmiştir (24). Hedef diyabetik olmayan gebe kadınlarınkine benzer glikoz değerlerine ulaşmaktır.

GDM'da tedavinin birinci basamağını oluşturan tıbbi beslenme tedavisinin (TBT) amacı tek başına büyük miktarda öğünleri ve karbonhidrat ağırlıklı beslenmeyi önlemektir. TBT tam tahıl ve bakliyat gibi kompleks karbonhidrat ve selüloz içeren gıdalar içermelidir.

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ve egzersiz programı ile kontrolün sağlanamadığı vakalarda insülin tedavisine başlanmalı ve hasta tarafından yapılacak kan glikoz takibi ile tedavi düzenlenmelidir. Önerilen 3 ana öğün ve en az 3 ara öğün alınmasıdır. Bu şekilde belli bir öğünde alınan enerji miktarı sınırlanmış olur. Seçilmiş hastalarda insülin pompası hasta uyumunu ve glisemik kontrolü iyileştirebilir.

İnsülin etkinliği ve güvenilirliği onu gebelikte diyabet tedavisinde standart haline getirmiştir. Mevcut insülin preparatlarından hiçbirinin plasentayı geçtiği gösterilememiştir.

Gliburid ve metformin seçenekleri de son yıllarda popülarite kazanmaya başlamıştır. Çalışmalar bu iki ilacın da gebelikte etkin olduğunu ve fetusa zarar vermediğini destek-

lemektedir, olası uzun dönem istenmeyen etkileri bilinmemektedir. Gliburidin umbilikal kord plazma konsantrasyonunu annedeki düzeyinin %70'i kadardır (25). Metformin ve insüline göre neonatal hipoglisemi ve makrozomi riski daha yüksektir (26). Metformin insüline kıyasla daha düşük neonatal hipoglisemi ve daha az maternal kilo artışı ile ilişkilidir, ancak prematürite riskinde hafif artışa yol açabilir (26). Randomize bir çalışmada başlangıçta metforminle tedavi edilen hastaların yarısının glisemik hedeflere ulaşmak için insülin tedavisine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (27). Umbilikal kord kan düzeyleri eş zamanlı maternal düzeylerden yüksektir (28, 29). Bu oral ajanlarla tedavi edilen kadımlar, bu ajanların plasentayı geçtiği, fetus üzerinde herhangi bir olumsuz etkileri görülmemiş olmasına rağmen uzun dönem güvenilirliklerini gösteren çalışma olmadığı hakkında bilgilendirilmelidirler. Randomize kontrollü çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için diğer ajanlarla karşılaştırıldığında metforminin spontan düşük ve GDM'u önlediği gösterilememiştir (30). Bu hastalarda gebelik doğrulandıktan sonra metformin kullanmaya devam etmenin kanıta dayalı gerekçesi bulunmamaktadır.

Gebelik sırasında fetusun da yakın takibi gerekmektedir. Fetal kalp hızı, fetal hareket değerlendirilmesi, ultrason biyofizik skorları ve fetal umbilikal doppler çalışmaları gibi çeşitli fetal biyofizik testlerle fetusun oksijenlenmesi hakkında sağlıklı bilgi edinilebilir.

Yenidoğanda en önemli metabolik problem olan hipoglisemi için sık glikoz ölçümü ve mümkünse erken oral beslenme (ideal olarak emzirme) önerilmektedir. Oral alım yetersizse intravenöz glikoz infüzyonuna başlanmalıdır.

TEMĐ Önerileri

Glisemik kontrol hedefleri

- Açlık, öğün öncesi ve gece kan glikozu: 60-100 mg/dL
- Pik Postprandial glikozu (PPG): 100-130 mg/dl (veya 1. st PPG 100-140 mg/dL-tercihen \leq 120 mg/dL- ve 2.st PPG:90-120 mg/dl). PPG takibinde 1.st PPG tercih edilmelidir
- Gestasyonel diyabette ise özellikle açlık ve öğün öncesi glisemik hedefler biraz daha düşük tutulabilir.
- A1C %6-6.5 (3).

Tedavi

A. Tıbbi beslenme tedavisi ilkeleri

Gebelik boyunca ve postpartum dönemde diyabet ekibinde bulunan diyetisyenden beslenme danışmanlığı alınmalıdır.

Günlük kalori gereksinimi

Kalori ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır.

- Obez diyabetlilerde 24 kcal/kg
- Obez olmayan diyabetlilerde ilk trimesterde 30 kcal/kg ve ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg

Besin bileşenleri

Günlük total kalori gereksiniminde besin bileşenleri aşağıdaki gibi hesaplanmalıdır:

- Karbonhidrat: %45-50'si (\geq 200 g/gün)
- Protein: %18-20'si (1-1.5 g/gün)
- Yağ: %30-35'i (40-60 g/gün)

Gebe kadının ayrıca vitamin ve mineral desteğine ihtiyacı vardır:

- Demir: 18 mg/gün
- Folik Asit: 400-800 mg/gün
- Kalsiyum: 1200 mg/gün
- D-vitamini: Mutivitaminlerin içindeki (400 IU/gün) D-vitaminine ilaveten, 1000 IU/gün (laktasyonda da aynı miktarda D-vitamini verilmesine devam edilmelidir.)
Öğün sayısı

• Günde 3 ana, 4 ara olmak üzere, toplam 7 öğün olmalı. Günlük kalori ihtiyacının:

- Ana öğünlerde; sabah 3/18, öğle 4/18, akşam 4/18'i
- Gündüz 3 ara öğünün her birinde 2/18'si
- Yatmadan önceki ara öğünde 1/18'i alınmalıdır.

Kilo alma hızı

Gebelikte alınacak kilo, gebelik öncesindeki BKİ'ne göre belirlenmelidir

- İlk trimesterde ayda 1-2 kg
- 2. trimesterden itibaren haftada 250-500 g
- Gebelik boyunca toplam kilo artışı 10-12 kg'ı aşmamalıdır.

B. Medikal tedavi ilkeleri

Gestasyonel diyabet

- İki haftalık diyet tedavisine rağmen APG >105 veya 1. st PG >140 mg/dL ise insülin başlanmalıdır (hipoglisemi riskine karşı eğitilmiş, bilinçli hastalarda APG >95 mg/dL ise insülin tedavisine başlanabilir).
- APG: 105-120 mg/dL, 1. st PPG: 120-160 mg/dL ise: 0.15-0.4 IU/kg/gün dozunda bazal (NPH veya detemir) insülin tek doz olarak gece, yeterli olmazsa iki doz (sabah ve akşam veya öğleyin ve gece) verilebilir.
- Açlık PG >120 mg/dL, 1.st PPG >200 mg/dL ise: toplamda 0.5 IU/kg/gün kısa ya da hızlı etkili prandiyal insülin ile birlikte bazal (NPH veya detemir) insülin, hastanın ihtiyacına göre 2 doz halinde başlanabilir.
- Bu rejim ile kontrol sağlanamayan veya hiperglisemik semptomları olan vakalarda başlangıçtan itibaren bazal-bolus insülin tedavisi uygulanmalıdır.
- Haftada en az 3 gün; günde 4-7 kez yapılacak kapiller ölçümlerin sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılır.

ADA Önerileri

Hayat Tarzı Değişikliği

Tanı sonrasında başlangıç tedavisi TBT, fizik aktivite ve pregestasyonel vücut ağırlığına göre kilo kontrolünün sağ-

lanması ve kan şekeri monitorizasyonu şeklindedir. Gebelik boyunca tavsiye edilen ideal kilo artışı fazla kilolu kadınlar için 6.8-11.5 kg, obez kadınlar için 4.5-9 kg'dır (31).

Tavsiye edilen hedef değerler

- Açlık ≤ 95 mg/dL ve
- 1. saat PP ≤ 140 mg/dL veya
- 2. saat PP ≤ 120 mg/dL

Çalışmalar hayat tarzı değişikliği ile GDM olan kadınların %70-85'inde hedef değerlere ulaşıldığını göstermektedir (31). Bu oranın tanı için daha düşük glukoz değerlerinin kullanıldığı yeni kriterlerle daha da yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Farmakolojik Tedavi

Tanı sırasında ciddi hiperglisemisi olan kadınlarda farmakolojik tedaviye daha erken başlanabilir. GDM tedavisinde önerilen birinci basamak farmakolojik tedavi insülinidir. Genellikle toplam insülin dozunun daha küçük bir oranını bazal insülin (<%50), daha yüksek oranı (>%50) prandial insülin olarak verilmesi gerekir. Üçüncü trimesterin sonunda insülin ihtiyacında azalma olabilir.

Az sayıda çalışmada metformin (27, 32, 33) ve gliburidin (33) GDM'da etkinliği ve kısa süreli güvenilirliği gösterilmiş olmasına rağmen her iki ajan da plasentayı geçer. Hiçbir oral ajan için uzun süreli güvenilirlik verisi bulunmamaktadır.

Postpartum Takip

TEMĐ Önerileri

Laktasyon mümkün olan en kısa zamanda başlatılmalı ve günlük enerji ihtiyacında karbonhidrat içeriği 50 gram/gün kadar arttırılmalıdır (3).

GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 gram glikozlu, 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 1-3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir. GDM öyküsü bulunan kadınlarda kalıcı tip 2 diyabet riski çok yüksektir. Bu kadınlarda ömür boyu sağlıklı yaşam tarzı girişimleri uygulanmalı ve gerekiyorsa metformin verilmelidir. Bu olgular daha sonra gebe kalmayı planladıklarında yeniden incelenmelidir.

ADA Önerileri

Anne sütünün besinsel ve immünolojik faydaları göz önüne alınarak GDM olan kadınlar da dahil tüm kadınlarda emzirme teşvik edilmelidir. Anne sütünün hem anne (34) hem de bebek (35) üzerinde olumlu metabolik etkileri bilinmektedir (31).

GDM'si olan kadınlar postpartum 4-12. haftalarda perisiste eden DM açısından OGTT ile gebe olmayan bireyler-

deki tanı kriterleri ile değerlendirilmelidir. GDM öyküsü olan kadınlarda hayat boyu en az 3 yılda bir DM ve prediyabet gelişimi açısından tarama yapılmalıdır. Prediyabet saptanan ve GDM öyküsü olan kadınlarda yoğun hayat tarzı değişikliği ve metformin ile DM gelişimi önlenmelidir.

Kaynaklar

1. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S11-S24 | DOI: 10.2337/dc17-S005
2. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy*. August 2013 http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/en/index.html
3. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. *TEMĐ Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu*; 2016
4. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122:406.
5. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33:676.
6. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3:S173.
7. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014; 160:414.
8. Guariguata L, Limmenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:176
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-285
10. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(19):1991-2002
11. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:218.
12. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354:i4694.
13. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, et al. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008 Nov. 112(5):1015-22
14. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Mar. 137(1):21-6
15. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 1998 Nov-Dec. 7(6):292-5
16. Patel S, Fraser A, Davey Smith G, et al. Associations of gestational diabetes, existing diabetes, and glycosuria with offspring obesity and cardiometabolic outcomes. *Diabetes Care*. 2012 Jan. 35(1):63-71
17. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30:2287

18. West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011 Mar. 54(3):504-7.
19. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, Halperin JM. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012 Apr;166(4):337-43.
20. Stuebe AM, Mantzoros C, Kleinman K, et al. Gestational glucose tolerance and maternal metabolic profile at 3 years postpartum. *Obstet Gynecol*. 2011 Nov. 118(5):1065-73
21. Benhalima K, Jegers K, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C. Glucose Intolerance after a Recent History of Gestational Diabetes Based on the 2013 WHO Criteria. *PLoS One*. 2016. 11 (6):e0157272
22. Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: do all women need to be tested?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1995 Nov. 35(4):387-9.
23. Coustan DR. (2017) Diabetes mellitus in pregnancy: Screening and diagnosis. In VA Barss(Ed). *UpToDate*.
24. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159:123–129
25. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al.; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607–614 31.
26. Balsells M, Garcia-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102.
27. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–2015 27
28. Vanky E, Zahlsten K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83: 1575–1578 35.
29. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67–72
30. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E448–E455.
31. American Diabetes Association. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S114-S119.
32. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
33. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–1138.
34. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005; 294:2601–2610.
35. Pereira PF, Alfenas R de C, Araújo RM. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:7–15.