

# Pregestasyonel Diyabeti Olanlarda Rehberlik, Tedavi ve İzlem

## Guidance, Treatment and Follow-up in Pregestational Diabetes

Dr. Emre Sedar SAYGILI<sup>1</sup>,  
Dr. Esra HATİPOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

<sup>2</sup> Biruni Üniversite Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji-Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği Şişli

Tel/phone: +90 212 373 50 00  
E-mail: dresrah@gmail.com

### Anahtar Kelimeler:

Diyabet, gebelik , komplikasyonlar

### Keywords:

Pregnancy, Diabetes, Complications

### Öz

Giderek artan obezite nedeniyle genç yaş grubunda diyabet daha sık görülmeye başlanmıştır. Kötü kontrollü diyabet nedeniyle gebelik döneminde fetal ve maternal ciddi komplikasyonlar yaşanabilmektedir. Diyabetik anne bebeklerinin gerek genetik özellikleri gerekse intrauterin dönemde maruz kaldıkları çevresel şartlar erişkin yaşlarına kadar etkiler sürdürebilmektedir. Konjenital malformasyon ve bazı perinatal mortalite risklerinin kan şekeri kontrolü ile diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara düşürülebileceği gösterilmiştir. Bu nedenlerden ötürü pre-gestasyonel diyabetin iyi yönetimi daha da önem kazanmaktadır.

### Abstract

With increased incidence of obesity nowadays diabetes has been diagnosed more frequently among young population. Because of poorly controlled diabetes serious fetal and maternal complications can be seen during pregnancy. Genetic and environmental factors, which newborns of diabetic mothers encounter during their intrauterine life, may have long lasting consequences, even during adulthood. With control of hyperglycemia risks of congenital malformations and certain perinatal mortality may decrease the risks of those in nondiabetic pregnancies. Therefore it is important to manage pregestational diabetes.

### Giriş

Pregestasyonel diyabet gebelik öncesi tespit edilen diyabet vakaları için kullanılan bir terim olmakla birlikte ilk prenatal değerlendirme sırasında da tanı alabilmektedir. Gestasyonel diyabet tanısı genellikle gebeliğin 24-28. haftalarında yapılan taramalar ile tanı almaktadır.

Tüm gebeliklerde diyabet görünme oranı %3-5 civarındadır. Gebelikteki diyabet vakalarının %87 sini gestasyonel diyabet(GDM) oluştururken, %13 ü Pregestasyonel diyabet(PGDM) oluşturmaktadır (1). Artan obezite prevalansı nedeniyle PGDM vakaları giderek artmaktadır. PGDM vakalarının büyük kısmını tip 2 diyabet oluşturmaktadır.

Gebelik ilişkili komplikasyonlar tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda benzer oranlarda görülmekteyken mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili komplikasyonlar tip 1 diyabetli gebelerde daha sık görülmektedir. Ayrıca tip 1 diyabetli gebelerde ciddi hipoglisemi ve hiperglisemi riski daha yüksektir.

PGDM'in fetal ve neonatal birçok komplikasyonları bulunmaktadır. Gebelikteki hiperglisemi makrozomi, konjenital anomali, spontan abortus, düşük, pre-eklampsi, perinatal mortalite riskini arttırmaktadır (2). Ayrıca doğan bebeğin kısa ve uzun dönemde

karşılaşabileceği hastalıkları da diğer bir endişe konusudur. Bütün bu riskler gebelik boyunca olan kan şekeri regülasyonu ile direkt ilişkilidir. Gözlemsel çalışmalarda konjenital malformasyon ve bazı perinatal mortalite risklerinin kan şekeri kontrolü ile diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara düşürülebileceği gösterilmiştir (3,4).

### **Fetal Komplikasyonlar**

Konjenital malformasyon riski PGDM li gebelerde 2 ile 4 kat artmış olarak gözlenmektedir. Bu risk prekonsepsiyonel dönemdeki hiperglisemi derecesi ile kuvvetli derecede ilişkili bulunmuştur. En sık görülen konjenital anomaliyi %35-40 ile konjenital kalp hastalıkları (fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, septal defect, pulmoner venöz dönüş anomalisi) oluşturmaktadır (5). Santral sinir sistemi anomalileri (anensefali, spina bifida, ensefalosel, hidrosefali) ve ürogenital sistemde defektler görülebilmektedir. Sakral agenezi/kaudal disgenezi genel toplumda az görülmeyle birlikte maternal diyabet ile çok yakın ilişkilidir (6).

Makrozomi genel obstetrik popülasyonda %6-10 oranında görülürken PGDM'li gebelerde %40-60 oranında gözlenmektedir (7-9). Düşük riskli diyabeti olmayan gebelerde göre 2-3 kat artmıştır. Artmış konjenital anomaliler, hipergliseminin toksik etkisi ve annedeki vasküler bozukluklar artmış düşük riski ile ilişkili bulunmuştur (7,10,11).

Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon riski ise 3-4 kat artmıştır (12,13). Polihidroamniyosiste kan şekeri regüle seyretmeyen diyabetli annelerde sık olarak gözlenmektedir. Diyabetik annelerin bebeklerinde ilerleyen zamanlarda diyabet gelişimi, obezite ve diğer kardiyometabolik risklerin gelişme riski artmıştır (14). Bununla birlikte bazı çalışmalar obezite ve diyabet gelişme riskinin genetik faktörlerden bağımsız olarak uterin dönemdeki çevresel faktörlerle neonatal dönemdeki programlanma ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (14,15). Yenidoğan döneminde bebeklerde hipoglisemi, eritositoz, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, respiratuvar distress ve kardiyomiyopati gözlenebilmektedir.

### **Maternal Komplikasyonlar**

Mikrovasküler komplikasyonlardaki kötüleşme riski diyabetin süresine ve gebelik öncesi glisemik kontrol ile ilişkilidir (16). Tip 1 DM li hastalarda yapılan İki prospektif çalışmada gebeliğin yeni mikrovasküler komplikasyon gelişmesi için tek başına risk faktörü olmadığı ancak mevcut mikrovasküler hastalığı arttırabileceği gösterilmiştir (17,18).

Diyabetik retinopatili gebelerin büyük çoğunluğunda gebeliği süresince retinopatide kötüleşme gözlenmemiştir. Ancak proliferatif retinopatisi olanlarda retinopatide kötüleşme gözlenebilmektedir. Hipertansiyon, sigara, hiperlipidemi ve hipogliseminin retinopatinin hızlanmasıyla ilişkili bu-

lunmuştur (19). Gebe olmayan hastalardaki gibi, gebelerde de hipergliseminin hızlı bir şekilde kontrol altına alınması retinopatili kötüleştirilen bir faktördür (16).

Normal albümin atılımı olan diyabetli bir bayanda gebeliğinde diyabetik böbrek hastalığı gelişme riski düşüktür. Amerikan Diyabet Cemiyeti serum kreatininin >3 mg/dL ya da kreatinin klirensi <50ml/dk olanların kadınların %40'ında gebelikte kalıcı böbrek hasarı gelişebileceğini için gebelik öncesi danışma önermektedir (20).

Diyabetli gebeler makrovasküler kardiyak hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme) ve mikrovasküler kardiyak hastalık (mikrovasküler anjiyopati ve kardiyak otonom nöropati) açısından artmış risk altındadır. Gebelikte meydana gelen volüm artışı mevcut tabloları daha da kötüleştirilebilmektedir.

Gebelik periferik ve otonomik nöropatinin seyrine etkisi yok gibi görünmektedir. Ancak ciddi diyabetik gastroparezisi olan gebelerde aşırı hipo-hiperglisemiler ve diyabetik ketoasidoz için artmış bir risk faktörü olarak bulunmaktadır. Bu nedenlerden ötürü ciddi diyabetik gastroparezi gebelik için relatif kontrendikasyonlar arasında değerlendirilebilmektedir.

Gebelerde kan şekeri daha düşük seviyelerdeyken diyabetik ketoasidoz gözlenebilmektedir (kan şekeri  $\leq$ 250 mg/dL seviyelerinde). Artmış insülin direnci, gebeliğin lipolitik durumu ve kompanse respiratuvar alkalozun ketoasidozu tamponlama yeteneğinin azalması nedeniyle gebeler ketoasidoza daha eğilimli haldedirler (21-23).

### **Takip ve Öneriler**

Gebelikten 6 ay öncesinde glisemik kontrol sağlandıktan sonra gebe kalınması önerilmektedir. Gebelik süresince her trimesterde HbA1c ölçümü önerilmekle birlikte, gebelikte meydana gelen değişikliklerden ötürü ikinci ve üçüncü trimesterden gerçek glisemi düzeylerini daha az yansıttığı bilinmelidir. Gebelikte artan volüm ve eritrosit ömrünün kısalması nedeniyle gebelikte fizyolojik olarak HbA1c daha düşük gözlenmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafınca yapılan gebelik planlayan diyabetli kadınlar için öneriler aşağıda sıralanmıştır (24).

- Seksüel aktif olup gebelik istemiyorlarsa güvenli bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır. Diyabetli kadınlara planlanmış gebeliğin gerekliliği, glisemik kontrolün önemi ve gebelikten önce olası embriyopatik ilaçların kesilmesi konusunda danışmanlık verilmelidir.
- Konsepsiyon öncesi glisemik kontrolün sağlanmış olması riskleri (spontan abortus, konjenital malformasyonlar, pre-eklampsi, gebelik sırasında retinopatinin ilerlemesi) minimuma indirmek için gereklidir (optimal A1C

≤%6.5) olmalıdır, hipoglisemi riski yüksek değilse ve hasta bilinçli ise A1C hedefi %6.0 olabilir.

- Aşağıdaki gruplara dahil olası embriyopatik ilaçlar konsepsiyon öncesinde kesilmelidir:
  - o ACE-İnhibitörleri ve Anjiyotensin Reseptör Bloker (ARB)ler kullanılıyorsa bu ilaçlar; gebelikte emniyetli oldukları bilinen ilaçlarla değiştirilmelidir.
  - o Statin grubu ilaçlar da gebelikte kontrendike oldukları için, konsepsiyon öncesi kesilmelidir
- Gebe kalmayı isteyen kadınlar konsepsiyon öncesinde oftalmolog tarafından muayene edilmeli, gebeliğin 1. trimesterinde, 2. ve 3. trimesterlerde gereken sıklıkta ve post-partum 1. yılda muayene tekrarlanmalıdır.
- Nefropati için tarama yapılmalıdır. Mikroalbuminüri veya aşikar nefropati bulunursa anne ve fetusta komplikasyonları önlemek ve nefropatinin ilerlemesini geciktirmek için optimal glisemi ve kan basıncı kontrolü sağlanmalıdır.
- Konsepsiyon öncesinde oral antidiyabetik ilaçlar kesilip insüline geçilmelidir.
- OAD'lerden sadece metformin Polikistik Over Sendromu (PKOS)lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için kullanılabilir. Ovülasyon indüksiyonu dışında metforminin gebelikte kullanımının emniyetli olup olmadığına dair görüş birliği yoktur.
- Gebelik süresinde kan şekeri hedeflerine göre bireysel olarak düzenlenmiş, mümkünse yoğun insülin tedavisi tercih edilmelidir.
- Gebelik planlayan diyabetli kadınlara konsepsiyon öncesi en az 3 ay ve konsepsiyondan sonra en az 12 hafta süreyle folik asit 5 mg/gün verilmesi önerilmektedir.
- Gebe kalmayı planlayan tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlarda tiroid fonksiyonları kontrol edilmesi önerilmektedir.
- Glisemik hedefler
- Açlık ve öğün öncesi plazma glikozu 70-100 mg/dl
- 1.saat post-prandiyal glukoz 100-140 mg/dl
- 2.saat post-prandiyal glukoz 90-120 mg/dl
- A1C %6,0-6,5 olarak önerilmiştir.
- Post-prandiyal glukoz takibinde 1.saat tercih edilmelidir
- Glisemik kontrolü sağlamak ve gebeliği sorunsuz tamamlamak için haftada en az 3 gün ve günde 4-7 kez öğün öncesi, postprandiyal ve gece kendi kendine kan şekeri kontrollü yapılması önerilmiştir.

## Tedavi

Kalori ihtiyacı beden kitle indeksine göre hesaplanmaktadır. Günlük bazal kalori ihtiyaçları gebe olmayanlara göre 300 kcal/gün daha fazladır (25). Önerilen kilo alma hızı ilk trimesterde ayda 1-2 kg, ikinci trimesterden itibaren haftada 250-500 g, gebelik boyunca toplam 10-12 kg'dır. Günlük kalori ihtiyacının %40-50'si liften zengin kompleks karbonhidratlardan, %20'si protein, %30-40'ı ise özellikle doymamış yağlardan karşılanmalıdır.

Egzersiz, açlık ve tokluk kan glikoz düzeylerini düşürür, insülin ihtiyacını azaltır, kardiyovasküler performansı artırır. Hafif-orta derecede egzersizin gebelerde iyi tolere edildiği gösterilmiştir (26).

Ülkemizde hiçbir oral anti-diyabetik ilacın gebelik ve laktasyon döneminde kullanılabilmesine izin yoktur. NPH insülin, uzun süredir gebelerde kullanımı, etkinlik açısından fark olmaması ve güvenilirliği nedeniyle tedavide ilk seçenektir. Uzun etkili insülin olan detemir' in 2012 yılında gebelik kategorisi C'den B'ye alınmıştır. NPH ile karşılaştırılmalı çalışmada fetal ve maternal etki-yan etki açısından fark olmaması üzerine bu onay alınmıştır (27). Pregestasyonel tip 2 diyabette, diyet ve egzersiz ile optimal glisemik kontrol sağlanamayan, açlık kan şekeri yüksek saptanan vakalarda günde tek doz bazal (NPH veya detemir) olarak insüline başlanabilmektedir. Takiplerde kan şekeri hedeflerine ulaşamayan hastalarda, bazal-bolus rejimine geçilir.

Gebelikte hızlı etkili analog insülinlerden, insülin lispro ve insülin aspart'ın kullanıldığı klinik çalışmalarda bu insülinlerin, fizyolojik insülinemiye daha yakın olmaları nedeniyle başarılı sonuçlar bildirilmiş ve bu insülinler gebelikte B kategorisine alınmıştır. Buna karşılık gebelikte glulisin ve glargin insülinlerin kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik verisi bulunmamaktadır, bu nedenle gebelikte kullanılmamalıdır.

Gebelik süresince günlük toplam insülin gereksinimi ortalama 0.7-1 IU/kg olup hastadan hastaya ve trimesterlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Glisemik kontrolü iyi olan gebelerde ikinci trimestere kadar insülin ihtiyacı stabil kalabilmektedir. Hatta bazı gebelerde hiperemezise bağlı ilk trimesterde insülin ihtiyacı azalabilmektedir. Gebelikte ciddi hipoglisemiler, bu dönemde görülebilmektedir. İkinci trimestere geçince insülin ihtiyacı sıklıkla artmaktadır. Üçüncü trimesterde ise insülin gereksinimi artabilir ve gebelik öncesi dozların %150'si düzeylerine çıkabilmektedir.

## Doğum ve Post-partum Dönem

Doğum, fetus akciğer gelişimi tamamladığında gerçekleştirilmelidir. Tercihen 38. haftadan itibaren, vajinal yolla doğum yaptırılması önerilir. Sezeryan doğumlar, beklenen makrozomi ve/veya fetal-obstetrik diğer risk durumları varsa düşünülebilir. Doğum sırasında glisemik kontrol i glukoz-insülin-potasyum (GİK) infüzyonu ile sağlanır. GİK protokolü oral alıma geçinceye kadar sürdürülür (28). Doğumun sonrası insülin ihtiyacı azalacaktır. İnsülin dozları gebelik öncesi dozlar göz önüne alınarak yeniden hesaplanır. En kısa sürede emzirmeye başlanması önerilir.

## Kaynaklar

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.

2. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *Bmj* 2002;325:1275-6.
3. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:791-803.
4. Cundy T, Gamble G, Neale L, Elder R, McPherson P, Henley P, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2603-7.
5. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:237.e1-9.
6. Al Kaissi A, Klaushofer K, Grill F. Caudal regression syndrome and popliteal webbing in connection with maternal diabetes mellitus: a case report and literature review. *Cases J* 2008;1:407.
7. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:461.
8. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *Bmj* 2004;328:915.
9. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-8.
10. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014;57:285-94.
11. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Murray S, Daly S, Foley M, et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). *Ir J Med Sci* 2012;181:105-9.
12. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2012;12:33-42.
13. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:364-9.
14. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008;31:340-6.
15. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:1085-91.
16. Arun CS, Taylor R. Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1041-5.
17. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23:1084-91.
18. Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med* 2005;22:1503-9.
19. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1076-83.
20. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S76-8.
21. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;123:167-78.
22. Parker JA, Conway DL. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:533-43, xii.
23. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31:1060-79.
24. Satman İ, İmamoğlu Ş, Candeğer Y. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2016 Bayt Matbaası; 2016; 166-169.
25. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S51-61.
26. Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:653-60.
27. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446-51.
28. Özüğuz U, Güler S. PREGESTASYONEL DİYABET. In: İmamoğlu Ş, Satman İ, Akalın S, Salman S, Yılmaz C, editors. GEÇMİŞTEN GELECEĞE DİYABETES MELLİTUS. Ankara: Bayt Matbaası; 2015.