

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSUN
ERKEN GEBELİK DÖNEMİ ÖNGÖRÜSÜNDE
MATERNA PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYİ
VE HOMA-IR İNDEKSİ**

Dr. Erkan Çağhyan

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSUN
ERKEN GEBELİK DÖNEMİ ÖNGÖRÜSÜNDE
MATERNA PLAZMA ADİPONEKTİN DÜZEYİ
VE HOMA-IR İNDEKSİ**

Dr. Erkan Çağlıyan

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖNSÖZ.....	VII
TÜRKÇE ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 GDM TANIM VE İNSİDANSI.....	5
2.2 GEBELİKTE OLUŞAN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER	
2.2.1 GLUKOZ METABOLİZMASI.....	5
2.2.2. İNSULİN SALINIMI.....	5
2.2.3 İNSULİN DUYARLILIĞI.....	6
2.3 GDM PATOFİZYOLOJİSİ	
2.3.1 GDM'DE İNSULİN SALINIMI.....	7
2.3.2 GEBELİKTE İNSULİN DİRENCİNİN NEDENLERİ.....	8
2.3.3 GDM GELİŞİMİNDE İNSULİN DİRENCİ.....	9
2.3.4 ADİPONEKTİNİN İNSULİN DİRENCİNDEKİ ROLÜ.....	12
2.4 GDM İLE İLİŞKİLİ OLAN MATERNAL VE FETAL RİSKLER	
2.4.1 MAKROZOMİ.....	14
2.4.2 OMUZ DİSTOSİSİ VE DOĞUM TRAVMASI.....	15
2.4.3 SEZARYANLA DOĞUM.....	15
2.4.4 PREEKLAMPSİ.....	15
2.4.5 NEONATAL METABOLİK SORUNLAR.....	16
2.4.6 GDM'NİN ANNE VE BEBEK ÜZERİNE	
UZUN DÖNEMDE ETKİSİ.....	16
2.5 GDM TARAMASI	
2.5.1 RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	17
2.5.2 LABORATUAR TARAMA YÖNTEMLERİ.....	19

2.6 GDM'DE TANISAL TESTLER	
2.6.1 ÜÇ SAATLİK 100 gram OGTT.....	20
2.6.2 İKİ SAATLİK 75 gram OGTT.....	21
2.6.3 OGTT'DE TEK DEĞERİN YÜKSEK OLMASI.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1 ÇALIŞMA EVRENİ VE ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ.	24
3.2 LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ.....	24
3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	34
6. KAYNAKLAR.....	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Erken ve geç gebelik dönemlerinde meydana gelen metabolik değişiklikler.....	6
Tablo 2. GDM tanısında ADA, ACOG ve WHO tarafından önerilen testler ve kabule edilen kritik değerler	23
Tablo 3. Çalışmaya alınan hastalara ait özellikler.....	26
Tablo 4. Gestasyonel diabetes ile ilişkili olan faktörler.....	27
Tablo 5. Gestasyonel diabetes ile ilişkili olan diğer faktörler.....	29
Tablo 6. ROC eğrisinde açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR indeksi kesme noktalarına göre duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif öngörü değerleri ve tutarlılığı.....	32
Tablo 7. Gestasyonel diabetes risk faktörlerinin çok değişkenli çözümlemesi, lojistik regresyon modelleri.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İskelet kasında insulin direncinin olası mekanizması.....	11
Şekil 2. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan gebelerin beden kütle indeksleri.....	28
Şekil 3. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan hastaların açlık gluloz düzeyleri (mg/dL).....	28
Şekil 4. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan hastaların açlık insulin düzeyleri (µIU/mL).....	28
Şekil 5. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan hastaların HOMA-IR düzeyleri (ng/mL).....	29
Şekil 6. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan hastaların adiponektin düzeyleri (ng/mL).....	29
Şekil 7. GDMöngörüsünde HOMA-IR 2,93, açlık plasma insulin düzeyi 14,44µIU/mL ve açlık plazöa glukoz düzeyi 85,5 mg/dL kesme noktaları için ROC eğrisi.....	31

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde katkısı olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Bülent Gülekli hocama, çok değerli hocalarım Prof.Dr. Oktay Erten, Prof.Dr.Ata Önvural, Prof.Dr.Berrin Acar, Prof.Dr. Namık Demir, Prof.Dr.Turhan Uslu, Prof.Dr.Cemal Posacı, Prof.Dr.Murat Celiloğlu, Doç.Dr. Uğur Saygılı, Doç.Dr.Serkan Güçlü, Öğr.Gör.Uzm.Dr. Bahadır Saatli ve Öğr.Gör.Uzm.Dr.Emre Okyay'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmanın yapılmasında desteklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Yakup Erata'ya, Doç.Dr. Sabahattin Altunyurt'a ve Doç.Dr. Erbil Doğan'a ve Biokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Sezer Uysal'a çok teşekkür ederim.

Dr.Erkan Çağlıyan

TÜRKÇE ÖZET

Gestasyonel Diabetes Mellitusun Erken Gebelik Dönemi Öngörüsünde Maternal Plazma Adiponektin Düzeyi ve HOMA-IR İndeksi

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitusun ilk üçayda öngörüsünde maternal plazma adiponektin ve HOMA-IR indeksi (homeostasis model assessment-insulin resistance index)

Yöntem: 11-14. gebelik haftasında başvuran 160 hasta çalışmaya alındı. Antenatal takiplerine devam etmeyen veya oral glukoz tolerans testini tamamlayamayan 8 hasta (% 5) çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel değerlendirme kalan 152 hasta üzerinden yapıldı. Hastaların plazma adiponektin düzeyi radioimmunoassay yöntemi ile ölçüldü. Açlık plazma glukoz ve insülin düzeyi ölçülerek HOMA-IR indeksi hesaplandı. Plazma adiponektin düzeyi ve HOMA-IR indeksi, ikinci üçayda 100 gr. OGTT (oral glucose tolerance test) sonucu GDM (gestasyonel diabetes mellitus) tanısı alan ve normal glukoz toleransına sahip gebelerle karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ölçümleri ortalama 12.7 ± 0.69 gebelik haftasında yapıldı. GDM tanısı alan hastalar ile (n=14, % 9,2) normal glukoz toleransına sahip hastalar (n=138, % 90.8) ilk üçay plazma adiponektin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.255). GDM grubunda açlık glukoz (p<0.001), açlık insülin (p<0.001) ve HOMA-IR indeksi (p<0.001) normal glukoz toleransına sahip hasta grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. HOMA-IR indeksi için 2.93 sınır değer olarak alındığında, ilk üçay HOMA-IR indeksinin GDM öngörüsündeki duyarlılığı %85.7, seçiciliği %95.7, pozitif öngörü değeri %66,7, negatif öngörü değeri %98.5 olarak hesaplandı.

Sonuç: GDM öngörüsünde ilk üçay HOMA-IR indeksi tarama testi olarak kullanılabilecek uygun bir yöntem olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: gestasyonel diabetes mellitus, adiponektin, HOMA-IR, insülin rezistansı

İNGİLİZCE ÖZET

Prediction Of Gestational Diabetes Mellitus by Use Of HOMA-IR Index and Maternal Plasma Adiponectin Concentration In The First Trimester

Objective: Prediction of gestational diabetes mellitus by use of maternal plasma adiponectin concentration and HOMA-IR index (homeostasis model assessment-insulin resistance) in the first trimester

Method : 160 patients who were between the 11th and 14th week of gestation were included in the study. 8 (%5) patient who have not completed antenatal visits or patients who had intolerance to oral glucose test were excluded from the study Adiponectin was measured with radioimmunoassay method. Fasting glucose and insulin measured and HOMA-IR index was calculated for each patient. Plasma adiponectin concentrations and HOMA-IR indexes were compared between the patients with normal glucose tolerance and who diagnosed as GDM for the of second trimester 100 gr. OGTT results.

Results : Mean gestational age at sampling was 12.7 ± 0.69 weeks. Plasma adiponectin concentrations were not significantly different ($p= 0.255$) between the two groups who diagnosed as GDM ($n=14$, % 9,2) and who had normal glucose tolerance ($n=138$, % 90.8). Fasting glucose ($p<0.001$) and insulin levels ($p<0.001$) and HOMA-IR ($p<0.001$) indexes were significantly higher in GDM group compared with the group of patients with normal glucose tolerance. Accepting a cut-off value of 2.93 for HOMA-IR index sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was %85.7, %95.7, %66,7 and %98.5, respectively.

Conclusion : HOMA-IR index seems to be a good method to predict gestational diabetes mellitus in the first trimester of pregnancy.

Key Words : Gestational diabetes mellitus, adiponectin, HOMA-IR, insulin resistance

Bölüm 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte meydana gelen hormonal değişiklikler diabetojenik bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle GDM (gestasyonel diabetes mellitus) genel obstetrik popülasyonda sıkça rastlanan ve toplumda obezite insidansının artması ile birlikte giderek yaygınlaşan metabolik bir hastalıktır. Gestasyonel diabet maternal ve neonatal morbitite artışı ile ilişkilidir.^{1,2,3,4} Ayrıca gebeliğinde diabet saptanan annelerin hayatlarının ileriki dönemlerinde diabet gelişme riski artmıştır⁵.

ACOG⁶ (American College of Obstetricians and Gynecologists) ve ADA⁷ (American Diabetes Association) gebelik döneminde rutin diabet taraması önermektedir. ACOG⁶ ve ADA⁷ tarafından önerilen ve günümüzde yaygın olarak kullanılan testler 24-28. gebelik haftalarında 50 gr. GLT (glucose loading test) ve bu test sonucunun pozitif çıkması durumunda ise kesin tanı için 100 gr. GTT (glucose tolerance test) yapılmasını öneren iki basamaklı tarama programıdır.

Ancak gebeliğin 24-28. haftasında başlayan ve iki basamaklı olan bu testlerin uygulanmasıyla, gestasyonel diabet tanısının konulması bazen 32. gebelik haftasına kadar tamamlanamamakta, bu da gebeliğin kalan bölümünde diet veya diet ile birlikte insülin tedavisinin başlanması, hastanın kan glukoz düzeylerinin ayarlanması, obstetrik ve neonatal komplikasyonların azaltılması için çok az zaman bırakmaktadır.

Tedavi etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda GDM tedavisinin yararı açık olarak gösterilememiştir⁸.

Gebelikte diabet taraması ve tedavisinin yararının açık olarak gösterilememesinin nedeni, mevcut tarama ve tanı testlerinin üçüncü trimestere kadar tamamlanamaması ve bir müdahale için az zaman kalması ile açıklanabilir. Gebelerin gestasyonel diabet için daha erken taranması tedavinin daha erken başlanmasına, bu da sonuçta diabetle ilişkili morbiditenin azalmasına olanak verebilir.

Gebelikte sistemik insülin duyarlılığı azalmaktadır. Normal glukoz toleransına sahip gebelerde insülin salınımı gebelikte oluşan insülin direncini karşılayacak düzeylerde artmaktadır. Gestasyonel diabet, sistemik insülin direncinde artış ve bunu karşılayacak yeterli düzeyde insülin salınımının olmaması ile karakterize metabolik bir hastalıktır⁹.

İnsülin duyarlılığın değerlendirilmesinde öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemde, 12 saatlik açlık sonrası biri hastanın önkol antekübital bölgesine , diğeri retrograd venöz ölçümü sağlayacak şekilde el üzerine iki kataterin yerleştirilmesi ile başlanır. Hastanın eli arterio-venöz anastomozların açılmasını sağlamak amacıyla ısıtılmış kapalı bir kutunun içine alınır. İnsülin infüzyonu antekübital bölgedeki kateterden normal postprandial insülin seviyesi olan 100 µU/mL düzeyine ulaşılan kadar sürdürülür ve insülin düzeyi 2-4 saat bu düzeyde kalacak şekilde infüzyona sabit bir hızda devam edilir. Hastanın öglisemik (glukoz düzeyinin 90 ± 2 mg/dL olması) kalması için aynı kateter yolu ile % 20 dekstroz infüzyonu yapılır ve el üzerindeki retrograd kateterden 5-15 dakika aralarla glukoz ölçümü tekrarlanır. Bu durumda insülin sabit bir hızda verilmektedir ve infüze edilen dekstroz miktarı hastanın insülin duyarlılığını göstermektedir. Ancak bu yöntem, teknik zorluğu nedeniyle geniş klinik çalışmalarda kullanmak için uygun değildir. İnsülin duyarlılığının plazma glukoz ve insülin ölçümü ile dolaylı olarak değerlendirildiği HOMA (homeostasis model assessment) ve QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) yöntemleri ile doğrudan değerlendirildiği öglisemik-hiperinsülinemik klemp tekniği iyi korelasyon göstermektedir. Bu iki yöntemin insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir.¹⁰

Bir çok çalışmada GDM saptanan hastalarda HOMA-IR indeksinin normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^{11,12,13}

Adiponektin adipositlerden salınan, insüline olan duyarlılığı arttırarak glukoz metabolizmasını ve yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı düşünülen, 30-k-Da (kilo dalton) ağırlığında protein yapıda bir sitokindir.¹⁴ Tip 2 diabeti olan hastalarda plazma adiponektin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiştir.^{15,16} Benzer şekilde gestasyonel diabeti olan hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük plazma adiponektin düzeyleri olduğu bildirilmiştir¹⁷. Erken gebelik döneminde maternal plazma adiponektin düzeyi ölçümünün gestasyonel diabeti öngörmedeki etkinliğini değerlendiren çalışmada, Michelle ve ark., ilk üçayda düşük adiponektin düzeyi olan hastalarda gestasyonel diabet gelişme riskinin 4,6 kat arttığını bildirmiştir¹⁸.

Günümüzde gestasyonel diabet taraması ve tanısı için kullanılan testler son üçaya kadar tamamlanamamakta , kan şekeri düzenlenmesi için çok kısa zaman dilimi bırakmakta, bu da tedavinin etkinliğini azaltmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, gestasyonel diabet öngörüsünde ilk üçayda HOMA-IR indeksi ve maternal plazma adiponektin düzeyinin etkinliğinin saptanmasıdır.

Bölüm 2

GENEL BİLGİLER

2.1 Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanımı ve İnsidansı

Gestasyonel diabet mellitus, ilk defa gebelikte ortaya çıkan veya ilk kez gebelikte tanı konulan glukoz intoleransı olarak tanımlanmaktadır¹⁹.

Gestasyonel diabet insidansı etnik farklılıklara, tanı amaçlı kullanılan testlere ve bu testlerde kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermekte ve insidansı % 2-8 olarak bildirilmektedir^{20,21}. Toplumda obezite prevalansının ve doğurganlık yaşının giderek artması ile GDM insidansı artmaktadır^{22,23}.

2.2 Gebelikte Oluşan Metabolik Değişiklikler

2.2.1 Glukoz metabolizması

Gebelikte glukoz metabolizması anne ve bebeğin nutrisyonel ihtiyaçlarının karşılanması için gebeliğin ilk üçayından başlayarak önemli değişiklik gösterir. İlerleyen gebelik haftasıyla birlikte açlık glukoz değeri giderek düşer²⁴. Plazma açlık glukoz düzeyindeki düşüşe etkisi olan faktörler ;

- Plazma volümünün artışına bağlı dilüsyonel etki
- İlerleyen gebelik haftasıyla maternal ve fetal kullanımın artması
- Gebelikte pankreas β -hücre fonksiyonundaki artıştır²⁵.

Açlık glukoz düzeyindeki düşmeye rağmen radyoizotop yöntemi ile yapılan çalışmalarda açlık karaciğer glukoz yapımının insülin düzeyindeki yükselmeye rağmen arttığı gösterilmiştir^{24,26}. Normal glukoz toleransı olan gebelerde hepatik glukoneogenezin artması, hepatik insülin duyarlılığındaki azalmanın bir sonucudur.²⁷. Ayrıca normal glukoz toleransı olan obez kadınlarda hepatik insülin duyarlılığının obeziteye bağlı olarak daha da azaldığı gösterilmiştir²⁶.

2.2.2 İnsülin salınımı

Gebelik haftasının ilerlemesi ile birlikte pankreas β -hücre insülin salınımı giderek artar. İnsülin salınımindaki bu artışın gebeliğe bağlı birincil bir olay mı yoksa gebelikte ortaya çıkan insülin direncine yanıt olarak mı oluştuğu bilinmemektedir. İnsan ve hayvan çalışmalarında gebelikte pankreas adacık hücrelerinde β -hücre kütlesinde artış olduğu gösterilmiştir. Ancak

β -hücre kütleğinde sadece %10-15 oranındaki artış gebe olmayanlara kıyasla β -hücre insülin salgımadaki 2-3 katlık artışı açıklamamaktadır. Bu bulgular gebelikte meydana gelen değişikliklerin β -hücre yanıtını da arttırdığını desteklemekle birlikte bu artışın hangi mekanizmayla olduğuna ait bilgiler oldukça sınırlıdır.

Gebelikte insülin atılımındaki değişikliklerle ilgili bilgiler de oldukça sınırlıdır. Gebeliğin son üç ayında insülin atılımında % 20-30 oranında artış olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra, insülin atılımında gebe olmayanlara göre farklılık olmadığını bildiren yayınlar da vardır²⁷.

2.2.3 İnsülin duyarlılığı

Gebelikte insülin duyarlılığı azalmaktadır. Erken gebelik döneminde zayıf hastalarda maternal insülin duyarlılığı % 10 azalmaktadır. Ayrıca GDM gelişen obez hastalarda gebelik öncesi dönemde de insülin direncinin olduğu gösterilmiştir⁹.

Gebelik ilerledikçe periferik insülin duyarlılığı giderek azalır. İnsülin duyarlılığının farklı yöntemlerle değerlendirildiği tüm çalışmalarda gebeliğin son dönemlerinde insülin duyarlılığının % 33 ile % 78 oranında azaldığı bildirilmiştir. Gebelikte insülin duyarlılığındaki bu kadar derin bir azalış Tip II diabeti olan hastalardaki orana yaklaşmaktadır. Bunun yanı sıra gebelikte plasenta ve fetus tarafından insüline bağımlı olmayan glukoz tüketimi insülin duyarlılığındaki azalmanın ölçülen düzeylerin de üstünde olduğunu düşündürmektedir²⁷.

	Erken Gebelik Dönemi	Geç Gebelik Dönemi
Basal Metabolizma		
Açlık Glukoz	Değişmez	Azalır
Açlık İnsülin	Değişmez	Artar
Basal Hepatik Glukoz Yapımı	Değişmez	Artar
İnsülin Salınımı	Artar	Artar
İnsülin Duyarlılığı	Azalır	Azalır

Tablo 1. Erken ve geç gebelik dönemlerinde meydana gelen metabolik değişiklikler²⁷.

2.3 GDM Fizyopatolojisi

2.3.1 GDM’de insülin salınımı

Gestasyonel diabetes mellitusun, tip II diabete benzer şekilde, kronik insülin direnci zemininde gelişen yetersiz insülin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. GDM’de insülin salınımını inceleyen az sayıda çalışma vardır, bu nedenle yetersiz insülin salınımı ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır^{27,28}.

GDM’de intravenöz glukoz verilmesine akut insülin cevabı ile değerlendirilen pankreas β -hücre fonksiyonu, normal glukoz toleransına sahip hastalara benzer şekilde erken gebelik döneminde insülin salınımında hafif bir yükselme, geç gebelik döneminde insülin duyarlılığı azaldıktan sonra yine devam eden büyük bir artış şeklindedir. Bununla birlikte β -hücre insülin sekresyonu, dokularda oluşan insülin direnci nedeniyle normal glukoz seviyesinin sağlanmasında yetersiz kalmaktadır⁹. GDM ve normal glukoz toleransına sahip hastalar, gebelikte oluşan insülin direncine β -hücre cevabı açısından karşılaştırıldıklarında, GDM saptanan hastalarda relatif olarak gebelik süresince % 41, gebelik sonrasında ise % 50 oranında pankreas β -hücre disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir.^{29,30}

GDM’de pankreas β -hücre fonksiyon bozukluğu ve kronik insülin direncinin birlikteliği, insülin direncinin β -hücre fonksiyon bozukluğunun sebebi olabileceğini ve GDM gelişen hastalarda altta yatan asıl nedenin hastada gebelik öncesi dönemde de var olan insülin direnci olduğunu düşündürmektedir. TRIPOD çalışmasında (Troglitazone in Prevention of Diabetes), GDM saptanan hastalar gebelik sonrası insülin direncini azaltmak amacıyla tiazolidinedion verilerek plasebo alan kontrol grubuyla karşılaştırılmış, tedavi alan grupta % 55 oranında diabet gelişiminin önlendiği görülmüştür. Ayrıca tedavi alan grupta endojen insülin ihtiyacındaki azalmanın derecesi ile diabet gelişiminin önlenmesi arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular insülin direncinin azaltılması veya düzeltilmesi ile pankreas β -hücre fonksiyonundaki bozulmanın durdurulabileceği ve diabet gelişiminin önlenebileceğini desteklemektedir. İnsülin direnci, yatkın kişilerde β -hücre kaybını başlatmakta veya arttırmaktadır. Pankreas β -hücre fonksiyonundaki kaybın ilerlemesi giderek glukoz toleransının bozulmasına, bu da gestasyonel diabete, en sonunda ise Tip II diabete neden olmaktadır³¹.

2.3.2 Gebelikte insülin direncinin nedenleri

Gebelikte insülin direncine neden olan fizyolojik faktörler kesin olarak bilinmemekle birlikte maternal dolaşımda bulunan birçok hormon ve sitokinin gebelikte insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Gebelik ilerledikçe gelişen insülin direncine paralel olarak feto-plasental dokulardan hormon yapımının ve maternal dolaşımdaki hormon konsantrasyonlarının artışı, in vitro deneylerde gebelik hormonlarının dokularda insüline bağımlı glukoz alımını azaltması insülin direnci gelişiminde gebelikte artan bazı hormon ve sitokinlerin sorumlu olduğunu desteklemektedir. İnsan plasental laktojeni, insan plasental büyüme hormonu, progesteron, östrojen, insan koryonik gonodotropin, prolaktin, kortizol, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) ve leptinin insülin direnci ile ilişkili olan hormon ve sitokinler olduğu düşünülmektedir. Maternal dolaşımda insan plasental laktojeni gebelik süresince yaklaşık 30 kat artar. Bu plasental hormonun insülin direncine sebep olan en önemli faktör olduğu düşünülmüş, ancak bu hormonun insülin direncinden çok pankreas β - hücrelerinden insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir³². Son zamanlarda insan plasental büyüme hormonunun iskelet kasında, insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki hücre içi sinyal iletiminde yer alan PI-3'ün (fosfotidilinositol-3)' p85 α alt ünitesinin ekspresyonunu arttırarak sinyal iletimini bozduğu bunun da insülin direnci mekanizmasında yer aldığı gösterilmiştir³³. Ancak TNF- α dışında gebelikte meydana gelen hormonal değişikliklerin hiçbirinin maternal insülin resistansı gelişimi ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilememiştir³⁴.

Son dönemde yapılan çalışmalar adipokin olarak bilinen leptin, adiponektin, resistin ve TNF- α gibi faktörlerin gebelikte insülin direnci gelişiminde yer aldığını desteklemektedir. TNF- α 'nın obezite, yaşlanma, sepsis gibi birçok durumda insülin direnci gelişiminde yer aldığı gösterilmiştir²⁷.

TNF- α yağ hücreleri, fibroblast ve makrofajlardan salgılanan, gebeliğin ilerlemesi ile birlikte plasentadan salgılanarak büyük oranda maternal dolaşıma geçen bir sitokindir. Obezitede meydana gelen hiperinsülineminin dolaşımda bulunan TNF- α düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalarda, iskelet kası ve yağ hücre kültürlerinde TNF- α 'nın insülin reseptör sinyal iletimini bozduğu bildirilmiştir.

TNF- α , insülin reseptör (IR) otofosforilasyonunu bozarak ve IRS-1'in (insülin reseptör substratı-1) serin fosforilasyonu arttırarak insülinin reseptöre bağlanmasından sonraki basamaklarda sinyal iletimini bozduğu gösterilmiştir³⁵.

Gebelikte insülin direncine neden olabilecek değişimlerden biri de, insülin reseptör substratı-1 protein ekspresyonunun gebe olmayanlara göre anlamlı olarak azalması olabilir³⁶.

Gebelikte, yağ dokusunda hücre çoğalması, insülin duyarlılığı ve lipid depolanmasını düzenleyen bir çok genin transkripsiyonundan sorumlu olan PPAR- γ (peroksimaz proliferatör-aktif reseptör gama) düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. PPAR- γ yağ dokusunda önemli bir düzenleyici faktör olmasının yanında sistemik insülin duyarlılığının düzenlenmesinde de etkilidir. GDM’de ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde yağ hücrelerinde PPAR- γ mRNA ve protein düzeylerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre % 40-50 oranında daha az olduğu gösterilmiştir. Gebelikte PPAR- γ ekspresyonundaki baskılanmanın gebelikte artan inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α veya plasental büyüme hormonu tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir³⁷.

2.3.3 GDM gelişiminde insülin direnci

Gestasyonel diabet, normal gebelikteki insülin direncinden daha fazla insülin direncinin olduğu ve bu direnci karşılayacak düzeyde insülin salınımının olmaması ile karakterize bir durumdur. Barbour ve arkadaşları, normal glukoz toleransına sahip gebelerin iskelet kas hücrelerinde insülin bağımlı glukoz transportunda % 40 azalma olduğunu, GDM’li hastalarda ise insülin etkisinin daha da azalarak glukoz transportunda % 65 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. Glukoz geçişindeki bu azalma, hücre membranında glukoz taşınmasında görev alan glukoz taşıyıcı protein-4 (Glucose transporter-4) düzeylerinde bir değişiklik olmaksızın gerçekleşmektedir³⁸.

İnsülinin hücre membran yüzeyindeki reseptörüne bağlanmasından sonra reseptörün β alt ünitesi tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. GDM’de, insülin reseptör tirozin fosforilasyonunda azalma insülin reseptör sinyal iletiminde bozulan ilk basamaktır³⁷. İnsülin reseptör tirozin rezidülerinin otofosforilasyonunu, IRTK’nın (insülin reseptör tirozin kinaz) aktivasyonuna ve hücre içi IRS proteinlerinin (insülin reseptör substratı 1-6) tirozin fosforilasyonuna neden olur. Glukozun hücre içine taşınmasının insüline bağımlı olduğu hücrelerde en önemli hücre içi protein IRS-1’dir. IRS-1 tirozin fosforilasyonu, glukozun hücre içine taşınmasında en önemli basamak olan fosfotidilinositol-3 kinazı (PI-3) aktive eder. GDM’de ve obez gebelerde iskelet kasında ve yağ hücrelerinde IRS-1 protein seviyelerinin gebe olmayan obez kontrol grubuna göre % 30-50 oranında azaldığı gösterilmiştir. Obez GDM’li hastalarda ve obez kontrol grubunda doğum öncesi ve doğum sonrası iskelet kası IRS-1 protein seviyeri karşılaştırılmış ve GDM’li hastalarda % 52 oranında azaldığı, doğum sonrası 6. haftada normal seviyelerine döndüğü saptanmıştır³⁸.

İnsülin reseptörü ve insülin reseptör substratı-1 tirozin defosforilasyonu hücrel ve hücre membranına bağlı tirozin fosfatazlar tarafından dengelenir. Normal gebelikte ve GDM’de fosfataz proteinlerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir³⁶.

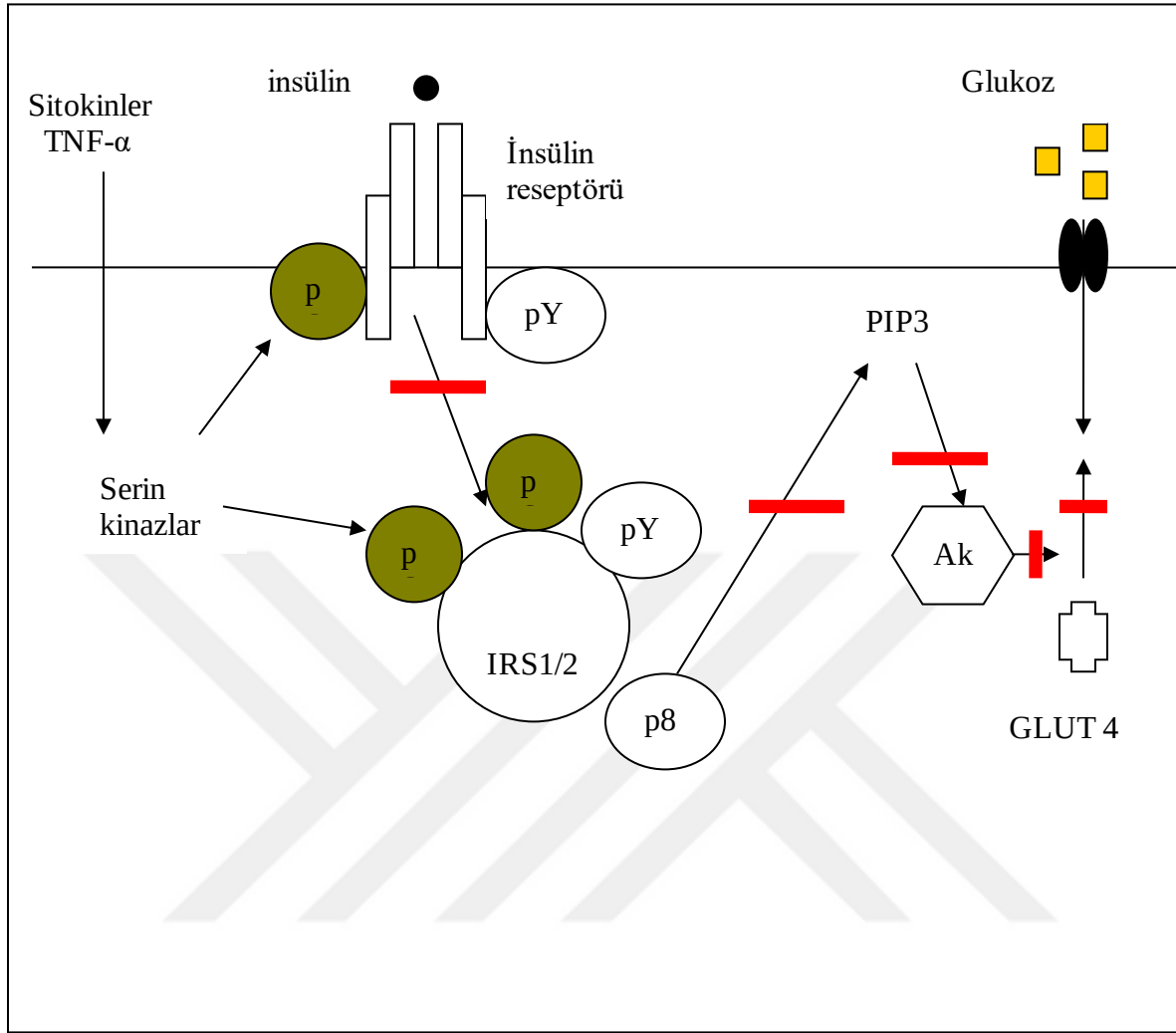
Bazı inflamatuvar sitokinler obezite ve Tip II diabette insülin direnci gelişiminde rol almaktadır. İnsülin direnci gelişiminde suçlanan diğer bir hücrel mekanizma inflamatuvar sitokinlerin serin kinazları aktive ederek insülin reseptör ve insülin reseptör substratı-1’in serin fosforilasyonunu arttırmasıdır. Özellikle IRS-1’in serin fosforilasyonun artması, insülin reseptör-insülin reseptör substratı-fosfotidilinositol-3 kinaz iletim sistemini bozarak glukoz taşıyıcı protein-4’ün translokasyonunu azaltmakta ve sonuçta hücrelerde insülin direnci gelişmektedir^{34,39}.

Barbour ve arkadaşları, GDM’li hastaların iskelet kas biopsilerinde IRS-1 serin fosforilasyonun normal glukoz toleransına sahip kontrol gebe grubuna göre % 62 oranında arttığını göstermiştir³⁷.

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra hücre içi sinyal iletimindeki önemli bir basamak da IRS-1’in, PI-3 (fosfotidilinositol-3) kinaz aktivitesini başlatmak için PI-3’ün alt ünitesi olan p85α’ya bağlanmasıdır. PI-3 kinaz, regülatör altünite p85α ve katalitik altünite p110’dan oluşur. PI-3 kinaz’ın IRS-1 proteinine bağlanması plazma membran fosfolipidlerine yaklaşmasına neden olur bu da PIP-3 (fosfotidilinositol-3fosfat) oluşumu ile sonuçlanır. PIP-3 ise Akt (serine/threonine kinase) ve aPKC’yi (atipik protein kinaz C) aktive ederek GLUT-4’ ün hücre zarına translokasyonuna neden olur. GDM’de ve normal glukoz toleransına sahip gebelerde iskelet kası ve yağ dokusu p85α protein düzeyleri obez gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. GDM’de ve gebelikte p85α düzeyinde artış insülin direnci gelişiminde rol alan başka bir faktördür³⁸.

Gebelikte iskelet kas hücrelerinden farklı olarak, yağ dokusu hücrelerinde GLUT-4 proteinin azaldığı GDM’li hastalarda ise bu azalmanın daha derin olduğu , ayrıca GDM’li hastalarda GLUT-4’ün plazma membranına translokasyonun da azaldığı gösterilmiştir⁴⁰. Barbour ve arkadaşları yağ dokusu hücrelerinde IRS-1 proteininin azaldığını, bunun sonucu olarak meydana gelen insülin direncinin, yağ hücrelerinden sitokin salınımında ve serbest

yağ asidi salınımının baskılanmasında bozukluklara neden olduğunu bildirmişlerdir³⁸.



Şekil 1. İskelet kasında insülin direncinin olası mekanizması³⁷

Kas hücrelerinde insüline bağımlı glukoz transportu insülin reseptör proteinin aktivasyonu ile başlar. İnsülin reseptör proteini IRS-1 ve IRS-2'nin tirozin rezidülerinin fosforilasyonunu sağlar. IRS-1 PI-3 kinazın p85α alt ünitesine bağlanarak membrana bağlı fosfolipidlerin 3-pozisyonundan fosforilasyonuna, sonuçta Akt ve GLUT-4 translokasyonu için gerekli olan fosfatidilinositol-3,4,5-fosfat'ın (PIP-3) oluşumu ile sonuçlanır. GDM'li hastalarda IR ve IRS-1'in hatalı tirozin fosforilasyonu (pY) olmaktadır ve bu artan serine fosforilasyonun inhibitör etkisi (pS) ile ilişkilidir. TNF-α gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı IR ve IRS-1'in serine fosforilasyonunu arttırmaktadır.

2.3.4 Adiponektinin insülin direncindeki rolü

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra, hücre içi sinyal iletiminde yer alan protein, enzim ve transkripsiyon faktörlerindeki değişiklikler, insülin direnci gelişimine neden olmaktadır³⁷. Yağ dokusu vücutta enerji depolanmasının yanı sıra, adipokin olarak adlandırılan birçok aktif molekülün kaynağı olması nedeniyle bir endokrin organ olarak tanımlanmaktadır. Bu adipokinlerden bazıları insülinin sinyal iletim basamaklarını doğrudan veya dolaylı olarak etkilemekte ve düzeylerindeki değişiklikler insülin direnci gelişiminde yer almaktadır.

Adiponektin, sadece beyaz ve kahverengi yağ hücrelerinden salgılanan, insülin duyarlı hücrelerde glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olan polipeptid yapıda bir sitokindir. Adiponektin proteini dört bölgeden oluşur. Sırasıyla; N-terminaline yakın uçta sinyal sekansı, değişken bölge, kollajenöz bölgesi ve C-terminalinde globüler trimerizasyon bölgesi bulunur. Globüler bölgesi üç monomerin bir araya gelerek trimer oluşumunu, kollajenöz bölgesi 4-6 trimerin biraraya gelerek plazmada 5-30 µg/ml düzeyinde ölçülebilen oligomerlerin oluşumunu sağlar. Plazma adiponektin düzeyleri radioimmunoassay veya ELİSA yöntemi (enzyme-linked immunosorbent assay) ile ölçülebilir⁴¹.

TNF- α ve resistin gibi diğer sitokinlerin aksine artan obezite, adiponektin ekspresyonundaki azalmaya neden olur. Özellikle visseral obezite artışı ve buna bağlı insülin direnci gelişimi ile plazma adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Obezite artışına ters olarak plazma adiponektin düzeyindeki azalmanın nedeni TNF- α ve adipogenezis sırasında artan diğer sitokinlerin adiponektinin ekspresyonunu ve salınmasını baskılaması sonucu olduğu düşünülmektedir⁴².

Bunun dışında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, polikistik over sendromu ve metabolik sendrom gibi insülin direnci ile birlikte olan birçok durumun düşük plazma adiponektin düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁴³.

Birçok çalışmada plazma adiponektin düzeyi ile sistemik insülin duyarlılığı arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁴¹. Tip I ve Tip II diabeti olan fare modellerinde, intraperitoneal adiponektin verilmesi sonucu plazma insülin düzeylerinde değişiklik olmaksızın sistemik insülin duyarlılığında artış ve glukoz düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu izlenmiştir.⁴⁴ Tip II diabet gelişimi için genetik yatkınlığı olan rhesus maymunlarında yapılan çalışmalarda, insülin direnci gelişimine paralel olarak plazma adiponektin düzeyinde düşüş izlenmiştir. Bu çalışmada plazma adiponektin düzeyindeki düşüşün hipergliseminin ortaya çıkışından daha önce meydana geldiği izlenmiştir⁴⁵. Fasshauer ve ark., katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinde de adiponektinin sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür. Adiposit

hücre kültürüne bir β -agonist olan isoproterenol eklenmesi ile adiponektin mRNA düzeyinde % 75 azalma izlenmiş, sonuç olarak katekolaminlere bağlı gelişen insülin direncinde adiponektin gen ekspresyonunun azalmasının sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir⁴⁶.

TZD (Tiazolidinedion) tedavisi alan hastalarda yapılan çalışmalar da adiponektin düzeyi ile insülin direnci gelişimi arasındaki güçlü ilişkiyi desteklemektedir. TZD, adiposit diferansiasyonu ve birçok adiposit gen ekspresyonunu düzenleyen PPAR γ 'nın spesifik sentetik aktivatörüdür. İnsülin direnci olan Tip II diabetli hastaların TZD tedavisi ile plazma adiponektin seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir. TZD'nin bu etkisini adiponektin geninin promoter aktivitesini arttırarak yaptığı gösterilmiştir^{47,48}. Bu nedenle adipositlerde adiponektin yapımının ve bunun sonucu olarak plazma adiponektin düzeyindeki artışın, PPAR γ 'nın sistemik insülin duyarlılığını arttırmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir⁴¹.

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırmadaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Adiponektinin insülinin reseptöre bağlanması ile oluşan insülin reseptör tirozin fosforilasyonunu arttırdığı, bunun sonucu olarak da sistemik insülin duyarlılığının arttığı bildirilmiştir⁴⁹.

AMPK (adenozin aktive protein kinaz) glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olduğu düşünülen bir enzimdir. Çalışmalarda adiponektinin karaciğer ve iskelet kasında AMPK aktivasyonunu arttırarak glukoz metabolizmasını düzenlediği ve insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca adiponektinin glukoneogenezde yer alan bazı enzimleri inhibe ederek endojen glukoz yapımını azalttığı, PPAR γ aktivasyonunu arttırarak yağ asidi oksidasyonunu arttırdığı bildirilmiştir⁵⁰.

Adiponektin eksprese eden gen, Tip II diabet ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu bildirilen 3. kromozomun uzun kolunda yerleşmiştir. Adiponektin gen polimorfizmi gösteren bireylerde diabet gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir⁵¹. Adiponektinin daha yoğun olarak iskelet kasında bulunan AdipoR1 ve daha yoğun olarak karaciğerde bulunan AdipoR2 olmak üzere iki farklı reseptörünün olduğu düşünülmektedir. Adiponektin bu reseptörler üzerinden AMPK ve PPAR γ aktivasyonunu arttırarak yağ asidi oksidasyonunu ve hücre içine glukoz alımını arttırmaktadır. Tip II diabetik hastalarda ve obez hastalarda, sadece plazma adiponektin düzeylerinin değil her iki adiponektin reseptör düzeyinin de azaldığı bunun da insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir⁴³.

İnsülin direnci gelişimi ve düşük plazma adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki gösterildikten sonra, son yıllarda gestasyonel diabet gelişiminde adiponektinin yerini araştırarak giderek artan sayıda çalışma yapılmaktadır. Gebeliği gestasyonel diabet ile komplike olan term hastalar ile normal glukoz toleransına sahip term kontrol grubunun karşılaştırıldığı

çalışmalarda, GDM'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük plazma adiponektin düzeyi olduğunu bildirilmiştir^{52,53,54}.

Gebeliğin 24-31.haftaları arasında yapılan çalışmalarda da düşük plazma adiponektin düzeyleri obezite, insülin direnci ve hastalarda GDM gelişimi ile ilişkili bulunmuştur^{17,55}. Plazma adiponektin düzeyi bebek doğum ağırlığı ile ters ilişkilidir. Ong ve arkadaşları yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin total adiponektine oranının doğum kilosunu belirleyen bağımsız bir değişken olduğunu bildirmiřtir⁵⁶.

Retnakaran ve ark., yüksek molekül ağırlıklı adiponektin plazma düzeyinin GDM'nin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, GDM'li hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu, bunun da hastanın hayatının ileriki dönemlerinde gelişebilecek Tip II diabet patofizyolojisinde yer alan erken bir bozukluk olabileceğini ileri sürmüřtür⁵⁷.

2.4 GDM İle İlişkili Olan Maternal ve Fetal Riskler

GDM taramasındaki amaçlardan biri glukoz intoleransının gebelikte mümkün olan en erken dönemde saptanarak GDM'ye bağlı gelişebilecek olası komplikasyonları önlemektir.

2.4.1 Makrozomi

Makrozomi GDM ile en sık ilişkilendirilen fetal problemdir⁵⁸. Bununla birlikte çalışmalarda makrozomi için aynı kriterlerin kullanılmaması nedeniyle farklı insidanslar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar makrozomiyi doğum kilosu 90. persentilin üzeri olarak kabul ederken, bazı araştırmacılar 4000 gr. veya 4500 gramın üzerindeki doğum kilosunu makrozomi olarak kabul etmiştir.

GDM'de makrozomi insidansı % 16-29 arasında bildirirken buna karşın normal glukoz toleransına sahip gebelerde insidans %10'dur. Doğum kilosu 4500 gr.'ın üzerinde olan bebeklerin annelerinin sadece % 5'inde, 4000 gr.'ın üzerinde olan bebeklerin ise % 10'unda GDM saptanmıştır^{58,59}.

Sermer ve ark., NDDG (National Diabetes Data Group) kriterlerine göre GDM tanısı konulamayan ancak bozulmuş glukoz toleransına sahip gebelerde de makrozomi sıklığının normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu, maternal hiperglisemi ile makrozominin doğrusal bir ilişki gösterdiğini bildirmiřlerdir⁶⁰.

2.4.2 Omuz distosisi ve doğum travması

Makrozomi, GDM'li hastalardan doğan bebeklerde brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıkları ile sonuçlanabilecek omuz distosisi sıklığında artışa neden olur. Omuz distosisi sıklığı

diabetik annelerden doğan bebeklerde altı kat daha fazladır. Brakial pleksus hasarları ciddi bir komplikasyondur ve bebeklerin %5-22 'sinde kalıcı hasara neden olabilir^{58,59}.

2.4.3 Sezaryanla Doğum

GDM'li hastalarda sezaryanla doğum sıklığı artmıştır. Bu nedenle birçok yazar sezaryan sıklığındaki artışın GDM'nin en önemli komplikasyonlarından biri olduğunu bildirmiştir⁵⁸.

Naylor ve ark., GDM'li hastalarda sezaryanla doğum oranını % 30, kontrol grubunda ise % 20 olarak bildirmiştir. Bununla birlikte Toronto çalışmasında makrozomiden bağımsız olarak GDM'li hastalarda sezaryanla doğum oranının 2.1 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir⁶⁰.

2.4.4 Preeklampsi

Gebeliğinde diabet saptanan hastalarda preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon sıklığında artış olup olmadığına ait bulgular tartışmalıdır. GDM'li hastalarda preeklampsi sıklığını % 6 ile % 20 arasında , normal glukoz toleransına sahip kontrol grubunda ise % 6 ile % 11 arasında olduğu bildirilmiştir^{3,61}.

2.4.5 Neonatal Metabolik Sorunlar

GDM'li annelerden doğan bebeklerde neonatal dönemde bazı metabolik sorunların görülme sıklığı artmıştır. Bu sorunlar;

- Hipoglisemi
- Hipokalsemi
- Hipomagnezemi
- Polistemi
- Hiperbilirubinemi'dir.

Hipoglisemi sık olarak karşılaşılan metabolik sorunlardan biridir. İnsidansı % 25-40 olarak bildirilmiştir⁶¹. İyi plazma glukoz konsantrasyonu sağlanan annelerde dahi hipoglisemi insidansı yüksektir. Crowther ve ark. GDM'de tedavinin gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmada, tedavinin erken neonatal hipoglisemi sıklığını azaltmadığını bildirmişlerdir⁵⁹. Diabetik anne bebeklerinin kord eritropoetin seviyeleri tipik olarak yüksektir ve bu nedenle polistemi insidansı artmıştır. Polistemi, postnatal hiperbilirubinemi sıklığının artışına bu da diabetik anne bebeklerinin fototerapi gereksiniminin artışına neden olur⁵⁸.

2.4.6 GDM'nin anne ve bebek üzerine uzun dönemde etkisi

Gebeliğinde diabet saptanan hastalarda Tip II diabet gelişme insidansı normal glukoz toleransına sahip gebelere göre artmıştır. Farklı etnik gruplara, izlem sürelerine ve tanıda kullanılan testlere göre GDM sonrası Tip II diabet gelişme insidansı % 9 ile % 70 arasında bildirilmiştir⁵⁸. Tamas ve ark., doğumdan 8 yıl sonra Tip II diabet gelişme prevalansını % 42 olarak bildirmiş ayrıca hastaların % 7'sinde glukoz intoleransı geliştiğini saptamıştır. Gebeliğinde kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde insülin ihtiyacı olan hastalarda Tip II diabet gelişme ihtimali daha fazladır⁶³.

Önceki gebeliğinde GDM saptanan hastaların takip eden gebeliklerinde diabet gelişme ihtimali % 50 oranında artmıştır. Ancak bazı yazarlar, önceki gebeliğinde diabet saptanan hastaların, takip eden gebeliğinde de diabet saptanması durumunda bunun GDM olarak tanımlamayacağını, çünkü bu durumun GDM tanımında yer alan 'yeni başlayan glukoz intoleransı' tanımına uymadığını belirtmektedirler⁶⁴. GDM saptanan hastaların büyük bir kısmı doğum sonrası dönemde veya takip eden yıllarda glukoz metabolizmaları yönünden düzenli değerlendirilmemekte, bu da hastaların yanlış sınıflandırılmasına neden olmaktadır. GDM saptanan hastaların doğum sonrası nasıl ve ne sıklıkta değerlendirileceğine yönelik kabul edilmiş bir öneri yoktur. Bununla birlikte hastaların değerlendirilebileceği üç önemli dönem vardır: doğum sonrası , erken postpartum ve bunun sonrasındaki uzun dönem. ADA, GDM'li hastaların doğum sonrası 6-8. haftada ve sonrasında her 3 yılda bir taranmasını önermektedir⁶⁵. GDM'li hastaların çoğunda doğum sonrası erken dönemde kan glukoz değerleri normal seviyelere dönmektedir. Bu nedenle doğum sonrası 6 ile 12. haftalar arasında hastaların glukoz metabolizması açısından değerlendirilmesi gelecek 5-10 yıl içinde Tip II diabet gelişimi riskinin belirlenmesi ve hasta takip stratejisinin belirlenmesinde çok önemli yere sahiptir⁶⁶.

GDM'li annelerden doğan bebeklerde ise obezite sıklığı artmıştır. Silverman ve ark. GDM'si olan ve gebelik öncesi diabeti olan annelerden doğan bebekleri doğumdan 8. yaşlarına kadar takip etmiş ve bebeklerin bu süre sonunda boylarına göre normal ağırlıklarının % 30 daha fazla olduğunu bildirmişlerdir⁶⁷. Diabetik anne bebekleri normal glukoz toleransına sahip annelerden doğan bebeklere göre doğum kilolarından bağımsız olarak % 20 daha fazla vücut yağına sahiptir ve bu bebekler çocukluk döneminde daha sıklıkla obezite sorunuyla karşılaşmaktadır⁶⁸. Annedeki diabetin fetuste ileride gelişecek obeziteye hangi mekanizmayla yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Silverman ve ark. yaptığı çalışmada, 28-32. gebelik haftasında amnion sıvısındaki insülin düzeyi ile çocukluk ve adölesan dönemlerindeki obezite arasında bir ilişki olduğunu göstermiş ve diabetik intrauterin ortamın ileride gelişecek obezite ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmiştir⁶⁷. Diabetik annelerden doğan bebeklerin adölesan

döneminde kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransına sahip olduğu ve daha fazla diabet geliştiği bildirilmiştir⁶⁹. Diabetik anne bebeklerinde artan obezite ve diabet sıklığı annedeki diabet tipinden bağımsızdır⁶⁸. Ayrıca Ornoy bu bebeklerde, kaba motor hareketlerde bozukluk, hiperaktivite ve dikkat bozukluğu sıklığının arttığını bildirmiştir⁷⁰.

2.5 GDM Taraması

Tarama, bir toplulukta hastalık için yüksek risk taşıyan insanların saptanması için uygulanan bir yöntemdir. Ancak bir hastalığın taramaya uygun olabilmesi için hastalığın hedef popülasyonda sık olarak görülmesi, kötü sonuçlara neden olması ve tedavi ile olabilecek kötü sonuçların önlenmesi veya azaltılması gerekmektedir. Hastalığın taranması için kullanılacak test ucuz, uygulaması kolay ve hastalığa sahip insanların çoğunu saptayabilmelidir.

GDM taraması ve tanısı açısından birçok zorluk mevcuttur. GDM taraması ile ilgili sorunlardan ilki, tarama için gerekli şartların tümüne sahip olmamasıdır. GDM tarama için ilk şartı yerine getirmekte ve toplumda sık olarak görülmektedir. GDM maternal ve fetal kötü sonuçlarla ilişkili olduğundan bir hastalığın taranması için gerekli ikinci şartı da karşılamaktadır. Ancak GDM’de hastalığın tedavisi ile hastalığın neden olduğu kötü sonuçların azalıp azalmadığı gösteren yeterli hasta sayısı ile yapılmış geniş bir çalışma yoktur ve bu nedenle taramanın yararı konusunda tartışmalar mevcuttur.

GDM tanı testleriyle ilgili de sorunlar mevcuttur. GDM tanı testi olarak kullanılan birden fazla test vardır ve altın standart olarak kabul edilmiş bir test yoktur. Bundan başka kullanılan bu testlerde farklı sınır değerler kabul edilmekte ve kötü gebelik sonuçlarını öngören en iyi sınır değerler bilinmemektedir⁷¹.

Gestasyonel diabet taramasında kullanılan yöntemler hastanın GDM için sahip olduğu risk faktörlerinin değerlendirilmesine ve plazma glukoz ölçümüne dayanmaktadır.

2.5.1 Risk faktörlerinin değerlendirmesi

Hastaların risk faktörlerine göre taranması gestasyonel diabet taramasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu tarama yönteminde hastalar risk faktörlerinin varlığına göre seçilerek laboratuvar tarama yöntemine yönlendirilir. Aşağıdakilerden herhangi birine sahip gebelerin GDM gelişimi için artmış riske sahip oldukları kabul edilmektedir.

- Özellikle birinci derece akrabalarda olmak üzere ailede diabet öyküsü
- Gebelik öncesi kilosu ideal kilosunun % 110’undan fazla olmak

- 25 yaşımdan büyük olmak
- Daha önce 4100 gramın üstünde doğum yapmış olmak
- Anormal glukoz tolerans öyküsü
- Tip II diabet için yüksek risk taşıyan etnik gruptan olmak
- Daha önce açıklanamayan perinatal gebelik kaybı veya malforme bebek doğum öyküsü
- Anne doğum kilosunun 4100 gramın üstünde veya 2700 gramın altında olması
- İlk prenatal görüşmede glukozüri saptanması
- Polikistik over hastalığı
- Glukokortikoid kullananlar
- Esansiyel hipertansiyonu veya gestasyonel hipertansiyonu olanlar⁷².

Hastaların risk faktörlerine göre taranması ile GDM saptanmasında duyarlılığın %50 ile % 82, seçiciliğin ise % 64 ile % 84 arasında olduğu bildirilmiştir⁷¹.

Risk faktörlerine göre taramanın bir yararı GDM gelişimi için düşük riske sahip bir grup hastanın belirlenmesi ile bu hastaların rutin laboratuvar taramasından çıkarılmasıdır. ADA GDM için düşük riske sahip olan hastalarda plazma glukoz düzeyi ölçümünün gerekli olmadığını bildirmiştir⁷³.

Ancak bu hastalar yalnız şu kriterlerin tamamını karşılayan hastalarla sınırlıdır:

- Annenin 25 yaşımdan küçük olması
- Annenin gebelik öncesi normal kiloda olması
- GDM prevelansının düşük olduğu etnik grupta bulunmak
- Annenin birinci derece akrabalarında diabet öyküsü olmaması
- Anormal glukoz tolerans öyküsü bulunmaması
- Kötü obstetrik öyküsü bulunmayan hastalar

GDM taramasında düşük risk faktörüne sahip hastaların laboratuvar tarama yöntemine yönlendirilmemesi tartışmalı bir konudur. Yukardaki kriterleri karşılayan hastalar küçük bir grubu oluşturmaktadır ve hastaların hala % 90'dan fazlasının laboratuvar tarama yöntemi ile taranması gerekmektedir. Laboratuvar tarama yöntemi ile değerlendirilmesi gereken hasta sayısında önemli bir azalma olmaksızın düşük riske sahip hastaların taranmaması GDM'li bazı hastaların atlanmasına neden olabilir. Moses ve ark. 2907 hasta ile yaptıkları ve risk faktörü varlığına göre seçici tarama yöntemini değerlendirdikleri çalışmada, hastaların % 19.7'sinin (573 hasta) düşük risk grubunda olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar üçüncü üçayın başında 75 gram oral glukoz tolerans testi ile değerlendirilmiş ve düşük risk grubunda olan hastalarda GDM prevelansının % 2.8 olduğu saptanmıştır⁷³. Ayrıca daha önce

gebe kalmayan yani obstetrik öyküsü olmayan hastalar risk faktörüne göre tarama yönteminin kullanımını sınırlayan başka bir konudur.

GDM taramasında hastaların risk faktörlerine göre oluşturulan birtakım algoritmaların kullanılması bir tarama yöntemi için oldukça karışık ve bu nedenle günlük kullanımda uygulanması zordur⁷¹. ACOG düşük riske sahip hastalarda tarama yapılmasına gerek olmadığını kabul etmekle birlikte tüm hastaların GDM açısından taranmasının daha pratik bir yaklaşım olduğunu bildirmiştir⁶.

2.5.2 Laboratuvar tarama yöntemleri

Gestasyonel diabet taramasında ACOG⁶ ve ADA⁷ tarafından önerilen ve en yaygın olarak kullanılan test glukoz yükleme testidir. 24 ile 28.gebelik haftaları arası taramanın yapılacağı en uygun dönemdir. Ancak hastanın Tip II diabet şüphesi uyandıracak öyküsü varsa bu durumda GDM için tarama ilk prenatal görüşmede yapılabilir⁷. Glukoz yükleme testi gebeliğin 24 ile 28. haftaları arasında, hastanın açlık durumuna bakılmaksızın 50 gram glukozun oral olarak alınımının ardından 1. saat maternal plazma glukoz ölçümü ile yapılır. Plazma glukoz değeri kabul edilen sınır değer üzerinde olan hastalara tanısal testlerin yapılması önerilir. Glukoz yükleme testinde iki sınır değer GDM taramasında kullanılabilir. Plazma glukoz düzeyi 140 mg/dL sınır değer olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı % 80, seçiciliği ise % 90 olarak bildirilmiştir. GDM'li hastaların % 10'nunda glukoz yükleme testindeki plazma glukoz düzeyi 130 mg/dL ile 140 mg/dL arasındadır. Bu nedenle glukoz yükleme testinde sınır değer 130 mg/dL'ye düşürüldüğünde testin duyarlılığı % 90'a yükselmekte ancak tanısal testlere yönlendirilen hasta sayısı % 60 artmaktadır. ADA⁷ gestasyonel diabet taramasında her iki sınır değerinde kullanılabileceğini bildirmiştir.

GDM taramasında glukoz yükleme testinden başka hasta tarafından daha iyi tolere edilebilen testler de önerilmiştir. Şeker, ticari içecekler ve kalorisi belirlenmiş yiyeceklerin tüketilmesin ardından yapılan bu testlerin duyarlılığı glukoz yükleme testine göre daha düşüktür⁷⁴.

Tarama testleri sonucunda plazma glukoz düzeyi kullanılan sınır değer üzerinde saptanan hastalar tanısal testlere yönlendirilir. Bazı hastalar glukoz yükleme testi sonrasında GDM için yüksek oranda şüphe uyandıracak düzeyde glisemik cevaplar oluşturabilir. Glukoz yükleme testi sonrası 1. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dL'in üstünde olan hastalarda GDM için pozitif prediktif değer % 79 ile % 100 arasındadır⁷¹. Bu nedenle bazı yazarlar açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL veya 1.saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dL'nin olan hastalarda

GDM tanısının konulabileceğini ve bu hastalarda tanısal testlerin uygulanmasına gerek olmadığını bildirmiştir⁷⁵.

2.6 GDM’de Tanısal Testler

2.6.1 Üç saatlik 100 gram glukoz tolerans testi

Gestasyonel diabetes mellitus tanısında ACOG⁶ ve ADA⁷ tarafından önerilen ve yaygın olarak kullanılan tanısal test 3 saatlik 100 gram OGTT’dir (Oral Glucose Tolerance Test). OGTT’nin gebelikte uygulanmaya başlandığı ilk dönemlerde amaç GDM’ye bağlı maternal ve fetal komplikasyonların azaltılması değil ileriki dönemlerde gelişebilecek Tip II diabet tanısını erken konulması ve tedavinin erken başlanmasına yöneliktir.

Glukoz yükleme testi için gerekli koşullar şunlardır;

- Hasta test öncesinde 8 saat herhangi bir yiyecek ve su dışında bir içecek tüketmemeli
- Hasta test öncesi 12 saat sigara içmemeli
- Açlık glukoz ölçümü öncesi 30 dakika istirahat etmeli
- Açlık glukoz ölçümü sonrasında 100 gram glukoz solusyonu 5 dakika içinde içmeli
- 1., 2., ve 3. saat kan glukoz ölçümleri arasında kalan sürede hasta yürümemeli ve sigara içmemelidir⁵⁸.

Daha önceleri hastanın OGTT öncesi üç gün boyunca günlük 150 gram karbonhidrat tüketmesi önerilirken, Crowe ve ark. bunun gerekli olmadığını bildirmiştir⁷⁶.

OGTT tanı kriterleri O’Sullivan ve Mahan’nın orjinal çalışmalarındaki venöz kan glukoz ölçümlerine dayanmaktadır. Günümüzde kan glukoz ölçümleri plazmadan yapılmaktadır. Bu nedenle O’Sullivan’ın venöz kan glukoz ölçümlerine dayanan tanı kriterleri plazmadan glukoz ölçümlerine göre modifiye edilmiştir. Ancak günümüzde biri Carpenter ve Coustan modifikasyonu diğeri NDDG (National Diabetes Data Group) modifikasyonu olmak üzere farklı iki modifikasyon kullanılmaktadır. (Tablo 2)

Hastanın GDM tanısı alması için 100 gr. OGTT’de en az iki değerin kabul edilen sınır değerin üzerinde olması gerekir⁵⁸. Ancak GDM tanısında altın standart olarak kabul edilen 100 gr. OGTT’de en büyük sorun kullanılan sınır değerlerin standart olmamasıdır. Magee ve ark. yaptığı çalışmada farklı modifikasyon değerlerinin kullanımına bağlı GDM insidansında % 50’ye kadar ulaşan farklılıklar olduğu ancak perinatal sonuçlar açısından bir farklılık olmadığını bildirilmiştir⁷⁷. Schwartz ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada 8857 hasta 100 gr.

OGTT ile değerlendirilmiştir. ADA tanı kriterlerine göre hastaların % 5'i (438 hasta), NDDG tanı kriterleri kullanıldığında ise hastaların % 3'ü (284 hasta) GDM tanısı almıştır. Ancak tanıda NDDG'ye göre ADA tarafından önerilen daha düşük sınır değerlerin kullanılması, GDM tanı ve tedavisi alan hasta sayısını anlamlı derecede artırırken makrozomik bebek ($\geq$ 4500 gram) doğum oranı % 3'ten sadece % 2.9'a düşmüştür⁷⁸. ACOG her iki tanı kriterinin de GDM tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir⁶.

100 gr. OGTT ile ilgili başka bir sorun da test uygulamasındaki katı koşullar nedeniyle hasta uyumunun zor olması ve hastaların bir kısmının 100 gr. glukoz solüsyonunu tolere edememesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle GDM tanısında daha az glukoz içeren ve uygulanması daha kolay testlere yönelinmektedir.

2.6.2 İki saatlik 75 gram oral glukoz tolerans testi

İki saatlik 75 gr. OGTT, 24 ile 28. gebelik haftaları arasında açlık plazma glukoz düzeyinin ölçümünün ardından hastanın 75 gr. oral glukoz solüsyonunu içmesinden sonra 1. ve 2. saat plazma glukoz düzeyinin ölçümü ile yapılır. 75 gr. OGTT tek basamak tarama ve tanı amaçlı da uygulanan, Amerika Birleşik Devletleri dışında özellikle Avrupa'da en sık kullanılan testir⁵⁸. WHO⁷⁹ (World Health Organization) ve ADA⁷ 75 gr. OGTT'in GDM tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir. Ancak bu iki örgütün tanı için önerdiği sınır değerler birbirinden farklıdır.(Tablo 2)

ADA⁷ tanı kriterlerine göre GDM tanısı konulabilmesi için ölçülen en az iki değer in sınır değere eşit veya bu değer in üstünde olması gerekir. Dünya Sağlık Örgütü⁷⁹'ne göre ise açlık veya 2. saat glukoz ölçümlerinden en az birinin sınır değerin üzerinde olması GDM tanısının konması için yeterlidir.

100 gr. OGTT'de olduğu gibi 75 gr. OGTT'de farklı tanı kriterlerinin kullanılması GDM tanı ve tedavisi alan hasta sayısını anlamlı olarak değiştirmektedir. Brezilya Gestasyonel Diabet çalışmasında 24 ile 28. gebelik haftalarında olan 5000 hastanın 75 gr. OGTT ile değerlendirilmiş, ADA tanı kriterleri kullanıldığında GDM insidansı % 2.4, WHO tanı kriterleri kullanıldığında ise insidansın % 7.2 olduğu bildirilmiştir⁸⁰.

	OGTT'de glukoz yüklemesi	Modifikasyon Kriterleri	Ölçüm Zamana Göre Plazma Glukoz Sınır Değerleri (mg/dL)			
			Açlık	1. saat	2. saat	3. saat
ACOG ^{6*}	100 gram	NDDG veya Carpenter&Coustan	≥ 105	≥ 190	≥ 165	≥ 145
			≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
ADA ^{7*}	100 gram	Carpenter&Coustan	≥ 95	≥ 180	≥ 155	≥ 140
	75 gram		≥ 95	≥ 180	≥ 155	---
WHO ^{79†}	75 gram	WHO	≥ 126	---	≥ 140	---

Tablo 2. GDM tanısında ADA, ACOG ve WHO tarafından önerilen testler ve kabul edilen kritik değerler.

* En az iki ölçümün sınır değere eşit veya üstünde olması gereklidir.

† En az bir ölçümün sınır değere eşit veya üstünde olması gereklidir.

2.6.3 OGTT'de tek değerin yüksek olması

OGTT'de ölçülen tek glukoz değerinin sınır değerin üstünde olması sık karşılaşılan durumlardan biridir. Bu hastalarda da normal glukoz toleransına sahip gebelere göre preeklampsi sıklığının, makrozomik bebek doğum oranının ve buna bağlı sezeryanla doğum oranlarının arttığını gösteren çalışmalar vardır^{81,82}. Bu konuda şimdiye kadar yapılan en geniş çalışma Toronto Tri-Hospital Gestasyonel Diabet Projesi'dir. NDDG kriterlerine göre tek bir anormal glukoz değeri olan hastalarda normal glukoz toleransına sahip gebelere göre preeklampsi, makrozomik bebek doğum insidansı ve sezeryanla doğum insidansı anlamlı olarak artmıştır²¹. Bununla birlikte Corrado ve arkadaşları hafif glukoz intoleransı ile ilgili yaptıkları derlemede, tek bir anormal glukoz değeri ile gebelik komplikasyonlarını araştıran çalışmaların büyük kısmında NDDG tanı kriterlerinin kullanıldığını, bu hastaların Carpenter ve Coustan kriterleri kullanıldığında GDM tanısı alabileceğini ileri sürmüştür⁸³.

OGTT'de tek anormal değeri olan hastaların yönetimi tartışmalıdır. Bazı yazarlar bu hastaların standart GDM tanı kriterlerini karşılayan hastalar gibi tedavi edilmesini önerirken bazıları tedaviye gerek olmadığını veya OGTT'nin dört hafta içinde tekrar edilmesini önermektedir^{84,85}.



Bölüm 3

GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmanın evreni ve çalışmadan çıkarılma kriterleri

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Perinataloji Polikliniği'ne 15 Kasım 2007- 15 Şubat 2008 tarihleri arasında başvuran, son adet tarihine göre 11-14. gebelik haftasında tekil gebeliği olan hastalar alındı. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya bu tarihler arasında çalışma ile ilgili bilgilendirilen ve onam formu alınan toplam 160 hasta dahil edildi.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri ;

- Çoğul gebeliği olanlar
- Açlık kan glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL olan hastalar
- GDM için yüksek risk taşıyan ve ilk vizitte 100 gr. OGTT sonucu ADA tanı kriterlerine diabet tanısı alan hastalar
- Tip I ve Tip II diabetes mellitus öyküsü olanlar,
- Kan glukoz ve insülin düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar
- Tedavi edilmemiş diğer endokrin bozukluğu olanlar
- Kronik hipertansiyon öyküsü olanlar
- Takiplerinde spontan düşük yapan, kromozomal veya yapısal defekt

saptanan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan toplam 160 hastadan 1(% 0.62) hasta 24.gebelik haftasında fetusun intrauterin eksitusu, 3 (%1.8) hasta 100 gr oral glukoz tolerans testi tamamlayamaması, 4 (% 2.5) hasta ise takiplere devam etmemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel değerlendirme kalan 152 hasta üzerinden yapıldı.

Çalışmaya dahil elden hastalara ait maternal yaş, gravide, parite, ölçümün yapıldığı gestasyonel hafta, sigara kullanımı,VKİ (vücut kütle indeksi), daha önceki gebeliğinde gestasyonel diabet öyküsü, makrozomik bebek doğum öyküsü, intrauterin bebek ölüm öyküsü ve ailede diabet öyküsü bilgileri kendilerine sorularak kayıt edildi.

3.2 Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 11-14. gebelik haftalarında en az 8 saat açlık sonrası antekubital bölgeden 10 cc venöz maternal kan örneği alındı. Alınan açlık maternal kan örneğinde glukoz hekzokinaz yöntemiyle (Glucose GOD-PAP,Roche Diagnostics) ve insülin

düzeyleri chemiluminescent yöntemi (Immulin diagnostic products, CA) ile ölçüldü. İnsülin direnci, HOMA indeksi [açlık glukoz (mmol/mL) X açlık insülin (μ IU/mL) /22,5 formülüne göre hesaplanarak kaydedildi. Bir miktar kan ise 4000 devirde 10 dakika soğuk santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -80 °C' de dondurularak saklandı. Saklanan serum örneklerinde adiponektin seviyeleri radioimmunoassay yöntemi ile (LINCO Research, MO) ile ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalara 24-28. gebelik haftalarında 100 gr. oral glukoz tolerans testi yapıldı. Gestasyonel diabetes mellitus tanısı, alınan 4 maternal kan örneğinde 2 veya daha fazla değerin ADA⁷ kriterlerine göre (normal glukoz değerleri; açlık $\leq$ 95, 1. saat $\leq$ 180, 2. saat $\leq$ 155, 3. saat $\leq$ 140 mg/dl) yüksek çıkması ile konuldu.

3.3 İstatiksel değerlendirme

İstatiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 11,0) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin hesaplamasında Fisher'ın kesin testi kullanıldı. Çoklu değişkenlerin incelenmesinde lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Açlık plazma glukoz, insülin ve HOMA-IR indeksinin GDM öngöründe duyarlılık ve seçicilik değerlerinin hesaplanmasında ROC eğrisi (Receiver-operator characteristic curve) kullanıldı. Tüm testler için $p < 0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bölüm 4

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 160 hastadan 1 hasta (% 0.62) 24.gebelik haftasında fetusun intrauterin eksitusu, 3 (%1.8) hasta 100 gr oral glukoz tolerans testi tamamlayamaması, 4 (% 2.5) hasta ise takiplere devam etmemesi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İstatistiksel değerlendirme kalan 152 hasta üzerinden yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama 12.7 ± 0.69 gebelik haftasında ölçümleri yapıldı. Hastaların ortalama yaşı 27.4 ± 4.67 , gebelik sayıları 1.8 ± 1.22 , vücut kütle indeksi 23.10 ± 3.75 'ti. Daha önce doğum yapan 79 hastanın (%52) 2'sinde (%1.3), daha önceki gebeliğinde GDM öyküsü, 4 hastada (%2.6) makrozomik bebek doğum öyküsü ve 5 hastada (%3.3) intauterin fetal eksitus öyküsü vardı. 52 hastanın (%34.2) ailesinde tip II diabet öyküsü, 14 hastada (%9.2) gebelikte sigara kullanımı öyküsü vardı.

Hastaların ortalama açlık glukoz düzeyi 79.9 ± 6.89 mg/dL, ortalama açlık insülin düzeyi 11.09 ± 7.8 μ IU/mL, ortalama HOMA-IR indeksi 2.10 ± 1.23 , ortalama maternal plazma adiponektin düzeyi 8.43 ± 5.61 ng/mL olarak hesaplandı. 138 (%90.8) hastada normal glukoz toleransı, 14 hastada (% 9.2) ise GDM saptandı. Bebeklerin ortalama doğum haftası 38.5 ± 1.1 hafta, ortalama doğum ağırlığı ise 3275 ± 387 gram.'dı. Çalışmaya alınan hastalara ait özellikler Tablo 3'te gösterilmiştir.

	Ortalama $\pm$ SD
Yaş	27.4 ± 4.67
Gebelik Sayısı	1.85 ± 1.22
Ölçümün yapıldığı gebelik haftası	12.7 ± 0.69
Vücut Kütle İndeksi (kg/m ²)	23.10 ± 3.75
Açlık Glukoz Düzeyi (mg/dL)	79.94 ± 6.89
Açlık İnsülin Düzeyi (μ IU/mL)	11.09 ± 7.8
HOMA-IR ng/mL	2.1 ± 1.23
Adiponektin	8.43 ± 5.61

Tablo 3. Çalışmaya alınan hastalara ait özellikler

Tek değişkenli analizde GDM ile ilişkili faktörlere bakıldığında; gebenin yaşı, vücut kütle indeksi, daha önceki gebeliğine ait kötü obstetrik öykü (GDM, makrozomik bebek doğum vb.), ailede diyabet öyküsü olması, açlık glukoz değeri, açlık insülin değeri ve HOMA-IR değeri gebelikte diyabet gelişimi ile ilişkili faktörler olarak bulundu. (Tablo 4 ve Tablo 5)

Değişkenler	Grup (gestasyonel diyabet varlığı)	n	Ortalama±SD	P
Gebenin yaşı	Yok	138	27.2±4.5	0.029
	Var	14	30.0±5.9	
VKİ (kg/m ²)	Yok	138	22.8228±3.6	0.003
	Var	14	25.8857±3.60	
Açlık İnsülin Düzeyi(μIU/mL)	Yok	138	10.1257±7.07	< 0.001
	Var	14	20.6907±8.45	
Açlık Glukoz Düzeyi (mg/dL)	Yok	138	79.1594±6.59	<0.001
	Var	14	87.7143±4.61	
HOMA-IR indeksi	Yok	138	1.8509±0.80	<0.001
	Var	14	4.5629±1.9	
Adiponektin (ng/mL)	Yok	138	8.1562±5.05	0.255
	Var	14	11.1821±9.40	

Tablo 4. Gestasyonel diyabet ile ilişkili olan faktörler

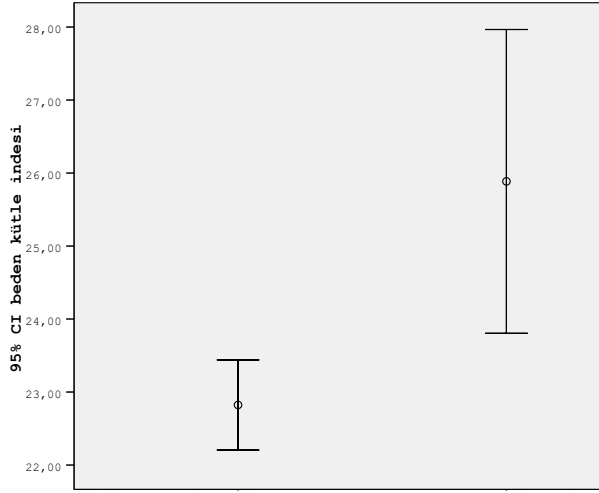
Gestasyonel Diabetes Mellitus saptanan hastaların (n=14, % 9.2) ortalama yaşı (30±5.9) normal glukoz toleransına sahip hastaların (n=138, % 90.8) ortalama yaşlarından (27.14±4.5) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.029). GDM grubunda ortalama vücut kütle indeksi 25.88±3.60, normal glukoz toleransına sahip gebelerden (22.82±3.6) anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.003). (Şekil 2)

Açlık glukoz düzeyleri açısından iki grup karşılaştırıldığında GDM saptanan hastaların ortalama açlık glukoz düzeyi (87.71±4.61mg/dL.), normal glukoz toleransına sahip gebelerden (79.15±6.59 mg/dL) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). (Şekil 3)

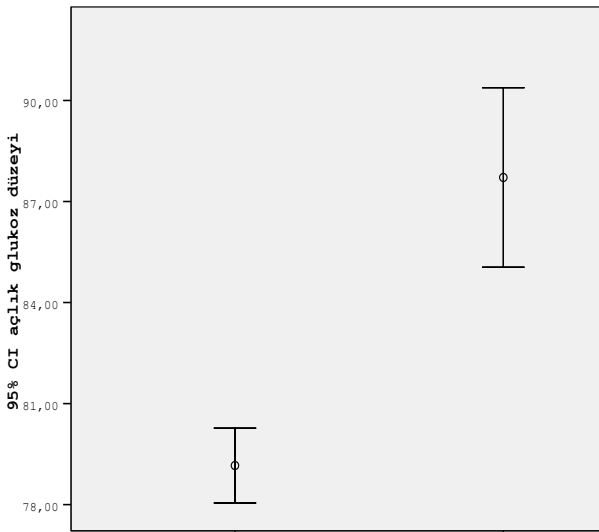
GDM grubunun ortalama açlık insülin düzeyi 20.69±8.45μIU/mL normal glukoz toleransına sahip hastalarda ise ortalama insülin düzeyi 10.12±7.07μIU/mL olarak bulundu (p<0.001). (Şekil 4)

İki grup insülin direncini gösteren HOMA-IR indeksleri açısından karşılaştırıldığında, GDM grubunun ortalama HOMA-IR değeri (4.56±1.09) normal glukoz toleransına sahip gebelerden (1.85±0.80) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001). (Şekil 5)

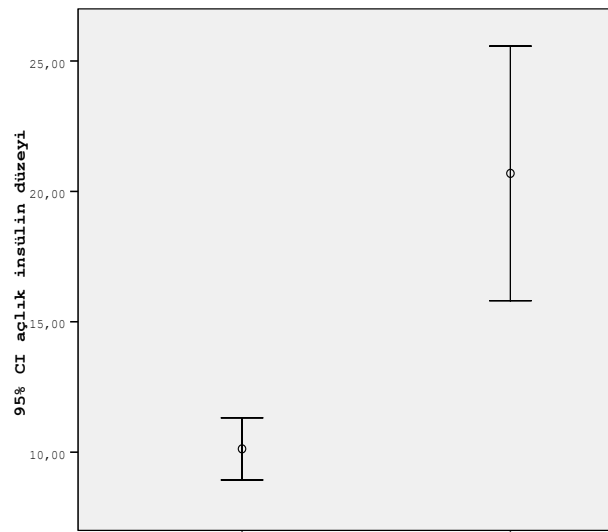
GDM grubunda ortalama maternal plazma adiponektin düzeyi 11.18±9.40 ng/mL, normal glukoz toleransına sahip gebelerde ise 8.15±5.05 ng/mL olarak bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.255). (Şekil 6)



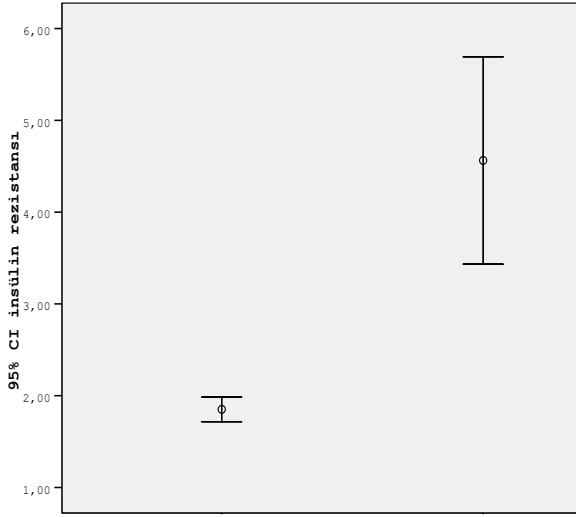
Şekil 2. Normal glukoz toleransına sahip olan ve GDM saptanan gebelerin vücut kütle indeksleri



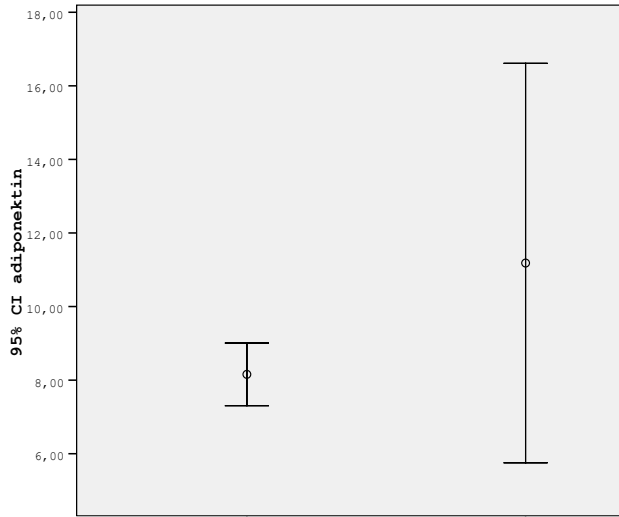
Şekil 3. Normal glukoz toleransına sahip ve GDM saptanan hastaların açlık glukoz düzeyleri (mg/dL).



Şekil 4. Normal glukoz toleransına sahip ve GDM saptanan hastaların açlık insülin düzeyleri (µIU/ml).



Şekil 5. Normal glukoz toleransına sahip ve GDM saptanan hastaların HOMA-IR indeksleri.



Şekil 6. Normal glukoz toleransına sahip ve GDM saptanan hastaların adiponektin düzeyleri (ng/mL).

GDM saptanan 14 hastadan 1'inde (%7.1) makrozomik bebek doğum öyküsü, 3 hastada (%21.4) intrauterin fetal eksitus öyküsü, 9 hastada (%64.3) ise ailesinde Tip II diabet öyküsü mevcuttu. Kötü gebelik öyküsü olan hastaların sonraki gebeliğinin diabet ile komplike olma ihtimali artmış olarak saptandı (OR:4.98, 1.16-21.36, % 95 GA) Ailesinde tip II diabet öyküsü bulunan hastaların gebeliklerinin anlamlı olarak daha fazla GDM ile komplike olduğu saptandı (OR: 3.97, 1.25-12.57, %95 GA). GDM grubunda 2 (%14.3) hastada gebeliğinde sigara kullanımı mevcuttu, sigara kullanımı konusunda iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.620).

Değişkenler		Sayı	Yüzde	P*	OR (%95 GA)
Kötü gebelik öyküsü	Yok	7	10.3	0.042	4.98 (1.16-21.36)

	Var	4	36.4		
Ailede diyabet öyküsü	Yok	5	5	0.18	3.97 (1.25-12.57)
	Var	9	17.3		
Sigara kullanımı	Yok	12	8.7	0.620	1.750 (0.35-8,75)
	Var	2	14.3		

Tablo 5. Gestasyonel diyabetle ilişkili olan faktörler

*Fisher'in kesin testi sonucu

ADA⁷ kriterlerine göre tarama önerilmeyen ve GDM için düşük risk grubuna giren 22 hastanın (% 14,5) hiçbirinde GDM gelişmezken, en az bir riske sahip toplam 116 hastanın (% 85,5) 14'ünde (%10,8) GDM saptandı.

GDM saptanan 14 hastadan 8'inde (%57.1) diyetle glukoz düzeyleri regüle edilirken, 6 hastada (%42.9) insülin tedavisi gereksinimi oldu. GDM'li annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı (3773±447.82) gram olarak bulundu, normal glukoz toleransına sahip annelerden doğan bebeklerden (3224±344.85 gram,) anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.001).

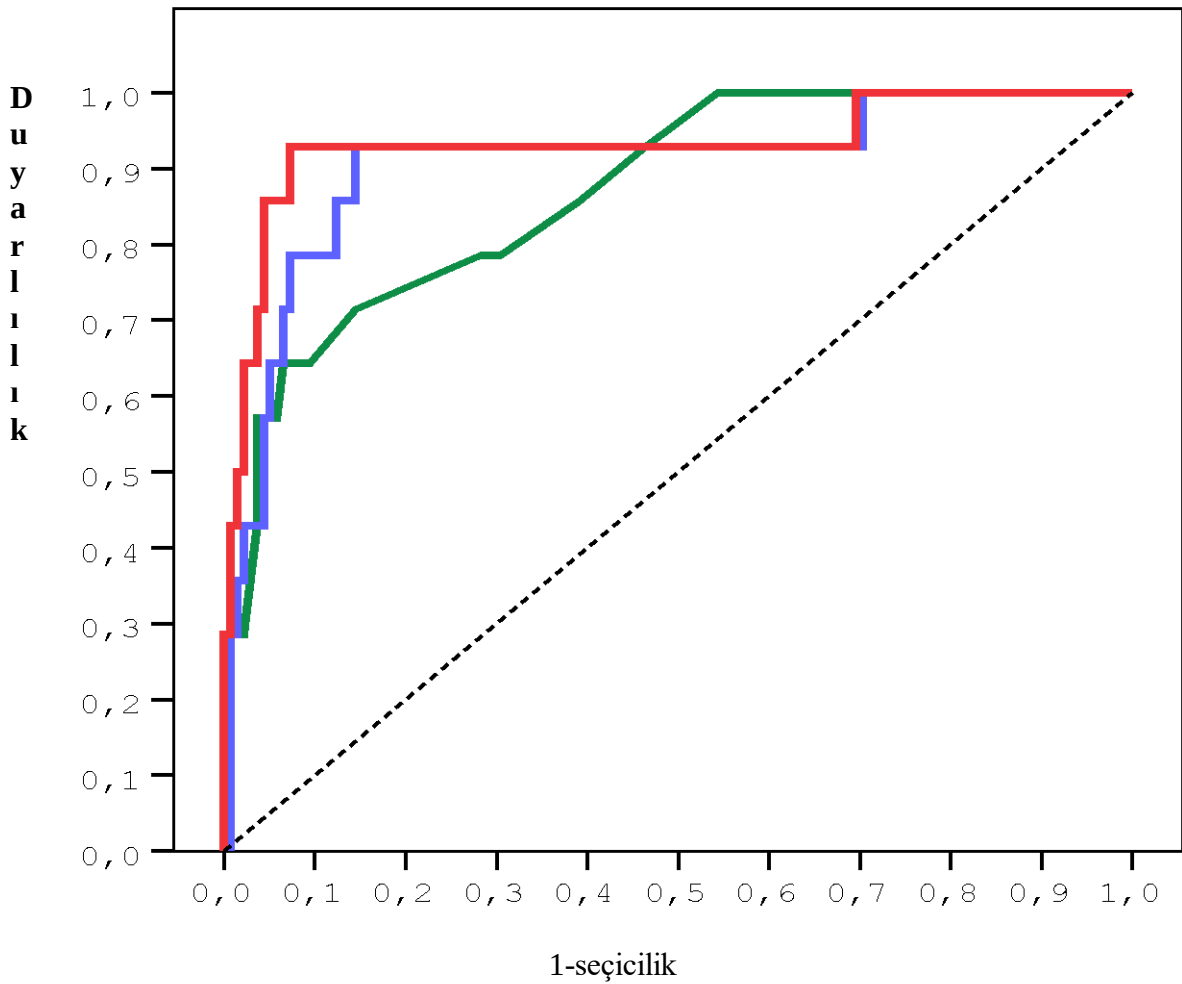
Tek değişkenli analizde GDM gelişimi ile ilişkili olan faktörlerin çok değişkenli çözümlemesi yapıldı. GDM gelişiminde ilk üç ay açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR indeksi kullanılarak üç ayrı model oluşturuldu. 79 hastanın daha önce gebeliği olması, geriye kalan 73 hastanın ilk gebeliği olması nedeniyle modeller hem tüm hastalar dahil edilerek hem de daha önce gebelik öyküsü olmayan hastalar için ayrı ayrı hesaplanarak yapıldı. (Tablo 7)

Model 1.1'de tek değişkenli değerlendirmede GDM için risk faktörü olarak saptanan yaş, VKİ, kötü gebelik öyküsü, ailede diyabet öyküsü ve açlık glukoz değeri modele dahil edildi. Açlık plazma glukoz ve VKİ (OR 1.363, 1.049-1771, %95 GA) düzeyi GDM için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulundu (OR 1.383, 1.127-1.698, % 95 GA). Model 1.2'de istatistiksel değerlendirmeye sadece ilk gebeliği olan hastalar dahil edildiğinde benzer şekilde VKİ (OR 1.246, 1.029-1.51, %95 GA) ve açlık plazma glukoz düzeyi (OR 1.391, 1.178-1.642, % 95 GA) GDM için anlamlı risk faktörü olarak bulundu.

Model 2.1 tek değişkenli değerlendirmede GDM için risk faktörü olarak saptanan yaş, VKİ, kötü gebelik öyküsü, ailede diyabet öyküsü ve açlık insülin değeri modele dahil edildiğinde, sadece insülin GDM için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulundu (OR 1.454, 1.134-1.864, % 95 GA). Model 2.2'de sadece ilk gebeliği olan hastalar değerlendirmeye alındığında vücut kütle indeksi (OR 1.80, 1.008-1.380, % 95 GA), ailede diyabet öyküsü bulunması (OR 3.820, 1.021-14.285, % 95 GA) ve açlık insülin düzeyi (OR 1.108, 1.034-1.187, % 95 GA) GDM için risk faktörü olarak bulundu.

Model 3.1’de HOMA-IR ile birlikte yaş, VKI, ailede diabetes öyküsü, kötü gebelik öyküsü değerlendirmeye alındığında sadece HOMA-IR indeksi GDM için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulundu (OR 8.604, 2.091-35.408, % 95 GA). Model 3.2’de sadece ilk gebeliği olan hastalar değerlendirmeye alındığında yine sadece HOMA-IR indeksi GDM için anlamlı risk faktörü olarak bulundu (OR 5.139, 2.166-12.195, % 95 GA).

Gestasyonel diabetes mellitusun HOMA-IR, açlık insülin ve glukoz ölçümleri kullanılarak öngörüsünde en iyi kesme noktasını belirlemek için ROC (Receiver-operating characteristic curve) eğrisi oluşturuldu. ROC eğrisi üzerinde duyarlılık ve seçiciliğin en yüksek olduğu noktalar belirlendi.



Şekil 7. GDM öngörüsünde HOMA-IR 2.93, açlık plazma insülin düzeyi 14.44 μ IU/mL ve açlık plazma glukoz düzeyi 85.5 mg/dL kesme noktaları için ROC eğrisi

- HOMA-IR indeksi
- Açlık plazma insülini (μ IU/mL)
- Açlık plazma glukozu (mg/dL)

ROC eğrisinde açlık glukoz düzeyi için 85.5 mg/dL kesme noktası olarak alındığında GDM'yi saptamada duyarlılık % 64, seçicilik % 90.6, pozitif öngörü değeri % 40, negatif öngörü değeri ise % 96.2 olarak bulundu ($\kappa = 0.437$). İnsülin için 14.44 μ IU/mL değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 78.6, seçicilik % 91.3, pozitif öngörü değeri % 47.8, negatif öngörü değeri ise %97.7 olarak saptandı($\kappa = 0.542$). HOMA-IR için 2.93 değeri kesme noktası olarak alındığında duyarlılık % 85.7, seçicilik % 95.7, pozitif öngörü değeri % 66.7, negatif öngörü değeri ise % 98.5 olarak saptandı ($\kappa = 0.721$). (Tablo 6)

Tanı yöntemleri	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Pozitif öngörü değeri (%)	Negatif öngörü değeri (%)	Tutarlılık (κ)
AKŞ kesme noktası					
85.5 mg/dL	64.3	90.6	40.9	96.2	0.437
İnsülin (kesme noktası) μ IU/mL					
14.44	78.6	91.3	47.8	97.7	0.542
HOMA-IR (kesme noktası)					
2.935	85.7	95.7	66.7	98.5	0.721

Tablo 6. ROC eğrisinde açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR kesme noktalarına göre duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif öngörü değerleri ve tutarlılığı

Değişkenler	Model 1.1	Model 1.2	Model 2.1	Model 2.2	Model 3.1	Model 3.2
	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)	OR (%95 GA)
Yaş	0.965 (0.786-1.185)	1.011 (0.863-1.185)	0.999 (0.784-1.271)	1.059 (0.924-1.214)	1.032 (0.781-1.363)	1.033(0.858-1.243)
VKİ	1.363 (1.049-1771)*	1.246 (1.029-1510)*	1.112 (0.833-1.485)	1.180 (1.008-1.380)*	1.014 (0.696-1.477)	1.051(0.831-1.328)
Ailede diyabet öyküsü	1.276 (0.239-6.797)	3.141 (0.766-12.876)	0.958 (0.129-7.105)	3.820 (1.021-14.285)*	0.913 (0.103-8.084)	3.849(0.739-20.045)
Kötü gebelik öyküsü	2.074 (0.251-17.157)	---	7.42 (0.617-89.460)	---	11.303 (0.643-198.643)	---
AKŞ	1.383 (1.127-1.698)*	1.391 (1.178-1.642)*	---	---	---	---
İnsülin	---	---	1.454 (1.134-1.864)*	1.108 (1.034-1.187)*	---	---
HOMA IR	---	---	---	---	8.604 (2.091-35.408)*	5.139(2.166-12.195)*
SABİT [B(p)]	[-36.195 (0.001)]	[-36.186(0.000)]	[-10.031(0.000)]	[10.005(0.000)]	[-9.623(0.000)]	[-9.516(0.000)]

Tablo 7. Gestasyonel diyabet risk faktörlerinin çok değişkenli çözümlemesi, lojistik regresyon modelleri. Anlamlı istatistiksel farklar (*) ile işaretlenmiştir.

Model 1.1: GDM öngörüsünde AKŞ ve kötü gebelik öyküsü modele alınmıştır.

Model 1.2: GDM öngörüsünde AKŞ modele alınmıştır.

Model 2.1: GDM öngörüsünde insülin ve kötü gebelik öyküsü modele alınmıştır.

Model 2.2: GDM öngörüsünde insülin modele alınmıştır.

Model 3.1: GDM öngörüsünde HOMA-IR ve kötü gebelik öyküsü modele alınmıştır.

Model 3.2: GDM öngörüsünde HOMA-IR modele alınmıştır.

Bölüm 5

TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus, üzerinde kırk yılı aşkın süredir bir çok araştırmanın yapıldığı ancak; insidansı, hangi yöntemle taranacağı, tanıda hangi kriterlerin kullanılacağı ve tedavinin maternal ve fetal mortaliteye etkisi gibi önemli konularda konsensus sağlanamayan obstetrinin tartışmalı konularından biridir.

Gestasyonel diabetes mellitus taraması, özellikle kanıta dayalı tıp prensiplerinin geliştirilmesinin öncesinde başlayan ve tüm dünyada yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Ancak günümüze kadar GDM tarama ve tedavisinin, GDM'nin neden olduğu nadir görülen obstetrik komplikasyonlara etkisini değerlendiren yeterli büyüklükte çalışma yapılmamıştır. GDM'de tedavinin etkinliği Cochrane Database tarafından 2005 yılında yapılan bir meta-analiz ile değerlendirilmiştir⁸. Bu meta-analize metodolojik kriterlere uyan sadece üç çalışma dahil edilmiştir. Sonuç olarak tedavi alan grup ile tedavi almayan kontrol grubu karşılaştırıldığında sezeryanla doğum oranı, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve makrozomik bebek doğum oranı arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tedavi alan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan tek fark uzun dönemde bebekte büyük oranda herhangi bir sekele neden olmayan neonatal hipoglisemi insidansındaki azalmadır. GDM'de tedavinin etkinliğini araştıran başka bir çalışma da Australian Carbonhydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) çalışmasıdır. Bu çalışmada tedavi alan grup ile kontrol grubu arasında ölü doğum, neonatal ölüm, omuz takılması, sinir hasarı ve sezeryanla doğum oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Doğum indüksiyonu tedavi alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla uygulanmış buna bağlı olarak da tedavi grubunda bebeklerin doğum kilosu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur⁵⁹.

Gestasyonel diabet tanısında ADA⁷, ACOG⁶ ve WHO⁷⁹ tarafından farklı tanı kriterleri önerilmektedir. Bunun sonucunda aynı glukoz ölçüm değerlerine sahip bazı hastalar GDM tanı ve tedavisi alırken bazıları normal gebelik takipleri ile izlenmektedir. ADA ve ACOG tarafından önerilen, gebeliğin 24 ile 28. gebelik haftalarında uygulanan iki basamaklı tarama ve tanı yöntemidir. Ancak gebeliğin 24-28. haftasında başlayan ve iki basamaklı olan bu testlerin uygulanmasıyla, gestasyonel diabet tanısının konulması bazen 32. gebelik haftasına kadar tamamlanamamakta, bu da gebeliğin kalan bölümünde diet veya diet ile birlikte insülin tedavisinin başlanması, hastanın kan glukoz düzeylerinin ayarlanması, obstetrik ve neonatal

komplikeyoların azaltılması için çok az zaman bırakmaktadır. GDM için risk taşıyan hastaların gebeliğın daha erken dönemlerde saptanması, uygulanacak tedavinin daha erken başlamasına bu da GDM ile ilişkili maternal ve fetal morbiditenin azalmasına yardımcı olabilir.

Hastaların risk faktörlerine göre taranması gestasyonel diabet taramasında yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Bu tarama yönteminde hastalar risk faktörlerinin varlığına göre seçilerek laboratuvar tarama yöntemine yönlendirilir. Bu çalışmada ADA⁷ kriterlerine göre GDM gelişimi için düşük risk grubuna giren ve rutin laboratuvar taraması önerilmeyen hasta grubunda GDM saptanmamıştır. Ancak bu hasta grubu hastaların az bir kısmını oluşturmakta, hastaların %85,5'in taranması gerekmektedir. GDM gelişiminde yer alan faktörlerin çoklu regresyon analizinde ilk üçay HOMA-IR indeksi GDM gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu bulgular GDM gelişen hastalarda insülin direncinin erken gebelik döneminde başladığı veya GDM'nin gebelikten önce var olan insülin direnci zemininde geliştiğini düşündürmektedir.

Adiponektin yağ hücrelerinde sentez edilen ve anti-inflamutaur, antiaterojenik özelliklere sahip ve sistemik insülin duyarlılığında yer alan bir sitokindir. Obezite, polikistik over sendromu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve Tip II diabette plazma adiponektin düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir^{41,43}. Gestasyonel diabetes mellitus da düşük plazma adiponektin düzeyi ile ilişkilidir^{52,53,54}. Plazma adiponektin düzeyi OGTT'de açlık, 1. saat ve 2. saat glukoz düzeyleri ile, sistemik insülin duyarlılığı ve pankreatik β -hücre fonksiyonu ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir^{17,57}.

Erken gebelik döneminde plazma adiponektin düzeyi ile GDM gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bu konuda ilk çalışma 2004 yılında Williams ve ark. tarafından yapılmıştır¹⁸. Erken gebelik döneminde plazma adiponektin düzeyi 6.4 ng/ml altında olan hastalarda GDM sıklığının 4.6 kat arttığı (OR;4,6, 1.8-11.6, %95 GA), adiponektin düzeyindeki her 1 ng/mL düşüşün GDM riskini % 20 arttırdığı bildirilmiştir. Düşük adiponektin düzeyi olan obez hastalarda ise GDM riski 11 kat artmıştır (OR: 11, 2.0-61.3, % 95 GA).

Lain ve ark., gebeliğının ileriki dönemlerinde ADA tanı kriterlerine göre GDM gelişen hastalarla normal glukoz toleransına sahip kontrol grubunu erken gebelik döneminde (ortalama 9.3 $\pm$ 2.6 gebelik haftası) maternal plazma adiponektin, resistin ve IL-6 (interlökin-6) açısından karşılaştırmışlardır. Plazma rezistin ve IL-6 ile GDM gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunamazken, düşük plazma adiponektin düzeyi ile GDM gelişimi ve vücut kütle indeksi artışı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada, ilk üçayda plazma adiponektin düzeyi 25 persentilin altında olan hastalarda ($\leq$ 2.85 ng/mL) GDM gelişme riski

10.2 kat artmıştır (OR;10.2 1.3-78.7, % 95 GA)⁸⁶. Weerakiet ve ark. gestasyonel diabet taramasında 50 gram glukoz yükleme testi ile plazma adiponektin düzeyini karşılaştırdıkları çalışmada, ikinci üçayda adiponektinin GDM öngörüsündeki duyarlılığı % 91.7 seçiciliği ise % 30.8 olarak saptamıştır⁸⁷.

Bu çalışmada ilk üçayda normal glukoz tolensına sahip gebelerde ortalama plazma adiponektin düzeyi 8.15 ± 5.05 ng/mL, GDM gelişen hastalarda ise adiponektin düzeyi 11.18 ± 9.40 ng/mL bulunmuştur. GDM gelişimi ile ilk üçay plazma adiponektin düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.255$).

Gebelikte insülin duyarlılığı azalmaktadır. Ancak normal glukoz toleransına sahip gebelerde insülin salınımı, gelişen insülin direncini karşılayacak düzeylerde artmaktadır. Gestasyonel diabet, sistemik insülin direncinde artış ve bunu karşılayacak düzeyde yeterli insülin salınımının olmaması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Gebelikte insülin salınımı ilk üçayın sonlarında artmaya başlamakta ve gebelik ilerledikçe plazma insülin düzeyinde iki-üç kat artış olmaktadır⁹. GDM'li hastalarda açlık ve ikinci saat plazma insülin ve C-peptid düzeyleri normal toleransa sahip hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir⁸⁸.

Gebeliğin daha erken dönemlerindeki hiperinsülinemik durum gebelikten bağımsız olarak hastanın diabet için yüksek oranda risk taşıdığını göstermektedir. Bito ve ark. yüksek riskli hastalarda 16. gebelik haftasından önce açlık ve 75 gram OGTT sonrası ikinci saat insülin düzeyinin GDM ile ilişkisini değerlendirmiştir. Açlık ve ikinci saat plazma insülin düzeylerinin GDM öngörüsündeki duyarlılığını sırasıyla % 69 ve % 92 , seçiciliğini ise %96 ve % 85 olarak bildirilmiştir⁸⁹.

Bu çalışmada da erken gebelik döneminde açlık plazma insülin düzeyi GDM gelişen hastalarda normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) . Açlık insülin düzeyi $14.44 \mu\text{IU/mL}$ kesme değeri olarak alındığında, insülinin 24-28. gebelik haftalarında 100 gram OGTT ile saptanan GDM'yi öngörmede duyarlılığı % 78.6, seçiciliği %91.3, pozitif öngörü değeri % 47.8, negatif öngörü değeri ise % 97.7 bulunmuştur.

İnsülin duyarlılığın değerlendirmesinde açlık glukoz ve insülin düzeylerinin kullanılmasına dayanan homeostatik modeller veya oral glukoz yüklemesi ile elde edilen dinamik testler, insülin duyarlılığını değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilen hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği ile iyi korelasyon göstermektedir¹³. Gebeliğin ikinci üçaylık döneminde HOMA-IR indeksi yüksek olan hastalarda GDM gelişme riskinin 4.2 kat arttığını bildirmiştir⁹⁰. Kauffman ve ark., 24-28. gebelik haftalarında insülin duyarlılığı homeostatik modellerinin gestasyonel diabet taramasındaki etkinliğini araştırdıkları çalışmada,

HOMA-IR indeksinin GDM saptamada duyarlılığını % 87.5 seçiciliğini ise % 57 olarak bildirmişlerdir¹¹. Benzer şekilde Endo ve ark. yaptığı çalışmada, gebeliğin her üç aylık döneminde de GDM'li hastalarda HOMA-IR indeksinin normal glukoz toleransına sahip gebelere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir¹². Özçimen ve ark. yaptıkları çalışmada, GDM öngörüsünde 11-14. gebelik haftalarında açlık plazma glukoz ve insülin ölçümü ile elde edilen HOMA-IR indeksinin yerini değerlendirmiştir. GDM gelişen hastalarda HOMA-IR indeksi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. HOMA-IR indeksi için 2.60 kesme değeri olarak alındığında GDM öngörüsündeki duyarlılık % 100, seçicilik % 94, pozitif öngörü değeri % 82 ve negatif öngörü değeri % 100 olarak bildirilmiştir. Ayrıca tedavide sadece diet ile kan glukoz düzeyi regüle edilen hastalarla, diet ile birlikte insülin ihtiyacı olan hastalar arasında da HOMA-IR indeksi açısından anlamlı fark olduğu bildirilmiştir⁹¹.

Bu çalışmada ilk üç ayda açlık plazma glukoz ve insülin düzeylerine göre hesaplanan HOMA-IR indeksi GDM gelişen hastalarda normal glukoz toleransına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). HOMA-IR indeksi için 2.93 kesme değeri olarak alındığında, GDM öngörüsünde duyarlılık % 85.7, seçicilik % 95.7, pozitif öngörü değeri % 66.7, negatif öngörü değeri ise % 98.5 olarak bulundu.

GDM taramasında HOMA-IR indeksi kullanılmasındaki sorunlardan biri HOMA-IR indeksi için kabul edilmiş bir kesme değerinin olmamasıdır. Ayrıca bu çalışmada olduğu gibi HOMA-IR indeksi ile yapılan diğer çalışmalarda GDM gelişen hastaların vücut kütle indeksi yüksektir ve gebelik öncesinde insülin direnci olup olmadığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak ilk üç ayda açlık glukoz ve insülin ölçümü ile hesaplanan HOMA-IR indeksi, erken gebelik döneminde GDM taramasında uygulanabilecek ve bir tarama testi için gerekli koşullara sahip bir yöntem olarak görünmektedir. Ancak bu konuda daha geniş hasta grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bölüm 6

KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–1772
2. Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, ve ark. Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 1997;89:643–647
3. Jensen DM, Sørensen B, Feilberg-Jørgensen N, Westergaard JG, ve ark. Maternal and perinatal outcomes in 143 Danish women with gestational diabetes mellitus and 143 controls with a similar risk profile. *Diabet Med* 2000;17:281–286
4. Ogata ES. Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1995;3:652–657
5. 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;165:914–919
6. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;30:525-538
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29:49-55
8. Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA. Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003395
9. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916

10. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan S, Catalano P. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1519-1521
11. Kauffman RP, Castracane VD, Peghee D, Baker TE, ve ark. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: A preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1576-1584
12. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, ve ark. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2006;22:343-349
13. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, ve ark. Quantitative insulin check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410
14. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, ve ark. Hypoadiponectinemia in obesity and type2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86;1930–1935
15. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, ve ark. Plasma concentrations of a novel adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ;20:1595–1599
16. Spranger J, Kroke A , Mohlig M, Bergmann MM, ve ark. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003 ;361:226–228
17. Altınova A, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N. Circulating concentration of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(3): 161-165
18. Williams MA, Qiu C, Rivera MM, Vadachkoria S, ve ark. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk for gestational diabetes mellitus. *JCEM* 2004; 89: 2306-2311

19. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998;21:B1
20. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6:152-161
21. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, ve ark. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146–156
22. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, Riley C, ve ark. An Increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2004;193:526-533
23. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, ve ark. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort. *Diabetes Care* 2005;28:579-584
24. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, ve ark. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:913–919
25. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, ve ark. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1667–1672
26. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, ve ark. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care.* 1997;20:1470–1475
27. Kristine YL, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clin Obstet and Gynecol* 2007;50:938-948

28. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, ve ark. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993;264:60–67
29. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, ve ark. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:568–573
30. Haris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care.* 1988;11:402–411
31. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, ve ark. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796–2803
32. Handwerger S.,Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000;13: 343–356
33. Barbour LA, Mizanoor Rahman S,Gurevch I, Leitner JW, ve ark. Increased P85 alpha is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005;280:37489–37494
34. Kirwan JP, Hauguel-DeMouzon S, Lepercq J, Challier JC, ve ark. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002: 51;2207–2213
35. Frost RA, Lang CH. Skeletal muscle cytokines: regulation by pathogen-associated molecules and catabolic hormones. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:255–263
36. Shao J, Catalano P.M, Yamashita H, Ruyter I,ve ark. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 2000; 610:603–610

37. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, ve ark. Downregulated IRS-1 and PPAR gamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:522–533
38. Barbour LA, Kirwan JP, McCurdy CE, Catalano PM, ve ark. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 ;30:112-119
39. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, ve ark. Phosphorylation of Ser 307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002;277:1531–1537
40. Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Brechtel Hook, ve ark. Evidence for defects in the trafficking and translocation of GLUT4 glucose transporters in skeletal muscle as a cause of human insulin resistance. *J Clin Invest* 1998; 101:2377–2386
41. Chandran M, Ciaraldi T, Phillips S, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabet Care* 2003;26:2442-2450
42. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, ve ark. Adiponectin, an adipocyte derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:87–90
43. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota T, Hara K, ve ark. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-1792
44. Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, ve ark. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947–953
45. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, ve ark. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001;50:1126–1133

46. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001 507:142–146
47. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:376–380
48. Combs TP, Wagner JA, Berger J, Doebber T, et al. Induction of adipocyte complement related protein of 30 kilodaltons by PPAR-gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002;143:998–1007
49. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51:1884–1888
50. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288-1295
51. Hara K, Boutin P, Mori Y, Tobe K, et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002 51:536–540
52. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, et al. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 ;83:341-347
53. Thyfault JP, Hedberg EM, Anchan RM, Thorne OP, et al. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels. *J Soc Gynecol Investig.* 2005 ;12:41-45.
54. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2120-4

55. Tsai P, Yu C, Hsu S, Lee Y, ve ark. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24-31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2005;21:1095-1099
56. Ong GKB, Hamilton JK, Sermer M, Connelly PW, ve ark. Maternal serum adiponectin and infant birthweight: the role of adiponectin isoform distribution. *Clin Endocrinol* 2007;67:108-114
57. Retnakaran R, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, ve ark. Decreased high-molecular-weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;24:245-252
58. Holmlander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJM. Gestational Diabetes: A Review of the Current Literature and Guidelines. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:125-139
59. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2483
60. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, ve ark. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 1998;21:33-42
61. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-873
62. Reece EA, Homko CJ. Infant of the diabetic mother. *Semin Perinatal* 1994;18:459-469
63. Tamas G, Kerenyi Z. Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2002;2:337-346
64. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:972-979.

65. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;1:77-79
66. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ;25:1862-1868
67. Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991;40:121-125
68. Dabelea D. The Predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30:169-174
69. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 1995;18:611-617
70. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005;3:104-109
71. Russel MA, Carpenter MW, Coustan DR. Screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:949-958
72. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-1085
73. Moses RG, Moses J, Dawis WS. Gestational Diabetes: do lean young Caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21:1803-1806
74. Lamar ME, Kuehl TJ, Cooney AT, Gayle LJ. Jelly beans as an alternative to a fifty-gram glucose beverage for gestational diabetes screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1154-1157
75. Shivvers SA, Lucas MJ. Gestational diabetes. Is a 50-g screening result $\geq$ 200 mg/dL diagnostic? *J Reprod Med* 1999;44:685-688

76. Crowe SM, Mastrobatitsta JM, Monga M. Oral glucose tolerance test and the preparatory diet. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1052
77. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal outcome. *JAMA* 1993;269:609-615
78. Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL. The diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999;180:1560-1571
79. Alberti KGMM, Zimmet PZ; for the WHO Consultation. Defination, diagnosis and classification of diabetes mellitus and it's complications. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
80. Schimidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, et al. Gestational diabetes mellitus diagnosed with 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-1155
81. Ergin T, Lembet A, Duran H, Kuscu E, ve ark. Does insulin secretion in patients with one abnormal glucose tolerance test value mimic gestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:204-209
82. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D, ve ark. Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:339-344
83. Corrado F, D'Anna R, Benedetto A. Mild carbonhydrate intolerance in pregnancy. *Current Diabetes Rewievs* 2005;1.337-341
84. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:857-868
85. Jovanovic-Peterson L, Bewier W, Peterson CM. The Santa Barbara County Health Care Services program: birth weight change concomitant with screening for and treatment of

glucose-intolerance of pregnancy: a potential cost-effective intervention? *Am J Perinatol* 1997;14:221-228

86. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical Endocrinology* postprint;doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03198.x

87. Weerakiet S, Lertnarkorn K, Panburana P, Pitakitronakorn S, ve ark. Can adiponectin predict gestational diabetes? *Gynecol Endocrinol* 2006;22(7):362-368

88. Clark CM, Qui C, Amerman B, Porter B, Fineberg N, Aldasouqi s, Golichowski A. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance? *Diabetes Care* 1997;20:867-871

89. Bito T, Földesi I, Nyari T, Pal A. Prediction of gestational diabetes mellitus in high-risk group by insulin measurements in early pregnancy. *Diabetic Medicine* 2005;22:1434-1439

90. Smirnakis KV, Martinez A, Blatman KH, Wolf M, Ecker JL, Thadhani R. Early pregnancy insulin resistance and subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:1207-1208

91. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecological Endocrinology* 2008;24:224-229