

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU**  
**Ankara İli 2. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği**  
**Etlık Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma**  
**Hastanesi**

**MATERNAL KARIN ÇEVRESİ, GESTASYONEL DİYABETES**  
**MELLİTUS VE MAKROZOMİK FETUS ARASINDAKİ İLİŞKİ, MATERNAL**  
**KARIN ÇEVRESİNİN GDM VARLIĞINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİNİN**  
**RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Taha TAKMAZ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Serdar YALVAÇ**

**ANKARA**  
**2016**



## TEŐEKKÜR

Bilgi, deneyim ve tecrübelerini sürekli paylaşan ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim başta değerli başhekimimiz Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOęLU'na, değerli tez hocam Doç. Dr. Serdar YALVAÇ'a çok teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı başhekimimiz, tüm klinik Őeflerine, ayrıca tüm başasistan ve tüm uzman doktorlara, birlikte çalıőtıęım tüm asistan arkadaşlarıma ve hastanede görevli tüm sağlık personeline teőekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>3</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>4</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>6</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>7</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>8</b>
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>9</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>10</b>
2.1 Tanım	10
2.2 Epidemiyoloji	10
2.3 Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Risk Faktörleri	10
2.4 Sınıflandırma	11
2.4.1 Aşikar Diyabet	14
2.4.2 Gestasyonel Diyabet	15
2.5 Tarama ve Tanı Testleri	15
2.5.1 Tek Aşamalı Yaklaşım	18
2.5.2 İki Aşamalı Yaklaşım	19
2.5.3 Tanı	20
2.5.4 Türkiye'de Durum	22
2.6 Gebelikte Metabolik Değişiklikler	23
2.7 Gestasyonel Diabetes Mellitus'un Etkileri	26
2.7.1 Plasenta	26
2.7.2 Düşük	26
2.7.3 Embriyogenez ve Malformasyonlar	27
2.7.4 Fetal Pankreas	27
2.7.5 Fetal Büyüme	28
2.7.6 Ölü Doğum	29
2.8 Gebelikte Maternal Kilo Alımı	29

2.9 Makrozomi	31
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	33
3.2 Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri	33
3.3 Ölçümler	34
<b>4.BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>54</b>
<b>7.ÖZET</b>	<b>55</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>56</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACOG</b>	: American College Of Obstetricians and Gynecologists
<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>ADIPS</b>	: Australasian Diabetes in Pregnancy Society
<b>AKŞ</b>	: Açlık kan şekeri
<b>CDA</b>	: Canadian Diabetes Association
<b>CREST</b>	: The Centre for Research in Engineering Surface Technology
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DDA</b>	: Düşük doğum ağırlığı
<b>EASD</b>	: European Association for the Study of Diabetes
<b>HAPO</b>	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
<b>GDM</b>	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
<b>GCT</b>	: Glucose Challenge Test
<b>IADPSG</b>	: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
<b>IUGR</b>	: İntrauterin Gelişme Geriliği
<b>IDF</b>	: International Diabetes Federation
<b>KŞ</b>	: Kan şekeri
<b>LGA</b>	: Gebelik haftasına göre büyük fetus
<b>NICE</b>	: National Institute for Health and Care Excellence
<b>NDDG</b>	: National Diabetes Data Group
<b>OGTT</b>	: Oral glikoz tolerans testi
<b>SGA</b>	: Gebelik haftasına göre küçük fetus
<b>TURDEP</b>	: Türkiye diyabet epidemiyoloji projesi
<b>USPSTF</b>	: United States Preventive Services Task Force
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## TABLolar DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Tablo 1:</b> Diabetes Mellitus'un etiyolojik sınıflandırılması	12
<b>Tablo 2:</b> 1986-1994 döneminde gebelikte diyabet için kullanılan White sınıflandırma şeması	13
<b>Tablo 3:</b> Modifiye White sınıflaması	13
<b>Tablo 4:</b> GDM için tanı kriterleri	21
<b>Tablo 5:</b> Tıp Enstitüsü'nün Gebelik Döneminde Kilo Alımı Önerileri	30
<b>Tablo 6:</b> Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı persantilleri	32
<b>Tablo 7:</b> Katılımcıların gebelik bilgileri	36
<b>Tablo 8:</b> GDM Tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri	37
<b>Tablo 9:</b> Katılımcıların Makrozomi Tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri.....	39
<b>Tablo 10:</b> Gebelik özellikleri ile tanı özellikleri arasındaki korelasyonlar	41
<b>Tablo 11:</b> GDM'yi tahmin etmek için karın çevresi duyarlılık ve seçiciliği	42
<b>Tablo 12:</b> GDM'yi tahmin etmek için gebelik öncesi BMI duyarlılık ve seçiciliği.....	44
<b>Tablo 13:</b> GDM'yi tahmin etmek için gebelik BMI duyarlılık ve seçiciliği	45
<b>Tablo 14:</b> BMI ve KÇ grup frekansları ve ihtimal oranları	47
<b>Tablo 15:</b> Katılımcıların makrozomi tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri.....	49

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

---

<b>Şekil 1:</b> Katılımcıların BMI gruplarına dağılımı	35
<b>Şekil 2 :</b> GDM tanısı için Karın Çevresi Duyarlılık Seçicilik ROC Eğrisi	42
<b>Şekil 3:</b> GDM tanısı için BMI değerleri Duyarlılık Seçicilik ROC Eğrisi	44
<b>Şekil 4:</b> Makrozomik fetüs tanısı için kilo persentil / karın çevresi ROC eğrileri.....	48
<b>Şekil 5:</b> Makrozomik Fetüs tanısı için Gebelik Öncesi BMI / Gebelik BMI ROC Eğrileri.....	49

## 1-GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) , tüm gebeliklerin %2-5' ini etkileyen ve gebelikte en sık karşılaşılan tıbbi sorunlardan biridir . Gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı olarak tanımlanan GDM, fetal makrozomi, sezaryen insidansında artış, ölü doğum, neonatal hipoglisemi gibi önemli maternal, fetal ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca, uzun dönemde hem GDM' li annelerin çocuklarında hem de annelerde diyabet, kardiyovasküler hastalık ve obezite görülme insidansı da artmaktadır. [1] Yaygın olarak görülmesi ve kötü sonuçlara neden olmasından dolayı GDM' nin erken tanısı ve yönetimi önem kazanmaktadır. Çalışmalarda erken tanı konulup, iyi yönetilen ve optimal glisemik kontrolü sağlanan vakalarda perinatal sonuçların düzeldiği gösterilmiştir. Genetik, yaş, yaşam tarzı ve vücut kitle indeksi gibi GDM için predispozisyon yaratan faktörler bulunmakla birlikte, bazı belirteçler hem GDM' yi hem GDM' nin kısa ve uzun dönem komplikasyonlarını öngörebilir.[2] Gebelik öncesi açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, hemoglobin A1c, Vücut kitle indeksi (VKİ) , bel çevresi yada lipid profili gibi belirteçlerin bu amaçla yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. [3]

Hem yeni belirteçlerin bulunması hem de varolanların güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmalar son zamanlarda büyük önem kazanmaktadır. Bu bilgilerin ışığı altında, biz bu çalışmada maternal karın çevresinin, gestasyonel diyabetes mellitus ve makrozomik fetus ile olan ilişkisini ve aynı zamanda maternal karın çevresinin gestasyonel diyabetes mellitus varlığının öngörmedeki etkisinin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2.1 Tanım

GDM ilk kez gebelikte tanı alan veya ortaya çıkan glikoz intoleransı olarak tanımlanır. ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) bu tanımı kullanmaktadır[4]. Gebelikten önce tanı aldıysa pregestasyonel, ilk kez gebelikte tanı aldıysa gestasyonel diabetes mellitus(GDM) denir. Gebelikte izlenen tüm diyabetlerin % 90'ı GDM, % 10'unu pregestasyonel diyabetten oluşur. Pregestasyonel diyabetin de % 8'i tip 2 diyabet, % 2'si tip 1 diyabettir.[5]

### 2.2 Epidemiyoloji

American Diabetes Association (ADA ) gebe kadınların % 4'ünde yani yılda yaklaşık 135.000 kadında GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Ancak bu oran farklı toplumlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada insidans Kafkas ırkında %0,4, zencilerde %1,5, Asyalılarda %3,5–7,3 ve Amerikalılarda %16 olarak bulunmuştur.[6] Dünyada en sık görülen diyabet tip 2 DM'dir. Prevalansındaki artışa ek olarak, tip 2 DM çocukları da içerecek şekilde daha genç popülasyonda ortaya çıkmaktadır. USA'nın bir bölümünde adolesanlardaki yeni DM vakalarının % 39'u tip 2 DM'dir [7]. Japonya'da yeni tanı alan tip 2 DM olguları çocukluk ve adolesan dönemindeki tip 1 DM olgularından daha fazla sayıdadır.[8]

### 2.3 GDM Risk Faktörleri

Aşağıdakilerin varlığında risk artar:[9]

- Önceki gebeliklerde bozulmuş glikoz toleransı veya GDM olması

- Özellikle 1.derece akrabalarda olmak üzere ailede DM öyküsü,
- Anne yaşının 25'in üzerinde olması
- Hispanik-Amerikan, Afrikan-Amerikan, yerli Amerikan, Pasifik Adalı, güney veya doğu Asyalı etnik kökenden olmak
- Gebelik öncesi kilonun >110. persentilde olması veya VKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olması
- >4.1 kg (9 pound) doğum öyküsü
- Açıklanamayan perinatal kayıp veya anomalili bebek hikayesi
- Anne doğum kilosunun >4.1 kg veya < 2.7 kg olması
- İlk kontrollerde glikozüri olması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı, hipertansiyon varlığı.

GDM görülme sıklığını etkileyen en önemli faktör anne yaşıdır. Yapılan çalışmalarda 25 yaş altı bayanlarda insidans %0,4–0,8 iken 25 yaş üstü grupta bu oran % 4,3–5,5 olarak bulunmuştur.[9] Anne yaşının 25'in altında olması, non-hispanik beyaz ırk, normal VKİ (< 25 kg/m<sup>2</sup>), önceki gebeliklerde glikoz intoleransı veya GDM ilişkili kötü obstetrik öykü olmaması ve 1. derece akrabalarda DM olmaması GDM için düşük riski ifade eder; bu da Amerika verilerine göre tüm gebeliklerin %10'unudur.[10] Sadece risk faktörleri olan hastalara tanı testlerini uygulamanın, GDM'si olan bazı hastaların atlanmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Çünkü GDM'si olan hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir risk faktörü bulunmamaktadır.[11]

## 2.4 Sınıflandırma

DM, sınırları net olarak çizilmiş basit bir hastalık olmayıp değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve çok farklı etiyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. 1997 yılında ADA yeni tanı ve sınıflama kriterleri ortaya koyup bunu 2003 yılında modifiye etmiştir ve içerdiği patojenik süreçlere göre 4'e ayırmıştır.[11]

**2.4.a) Tip 1 DM:**  $\beta$  hücrelerin harabiyeti, genellikle mutlak insülin yetersizliği

**2.4.b) Tip 2 DM:** İnsülin rezistansına bağlı olarak ileryelen insülin salgılanma bozukluğu

**2.4.c) Diğer spesifik tipler**

**2.4.d) GDM:** Gebelikte ortaya çıkan veya teşhis edilen diyabet

**Tablo 1— Diabetes mellitusun etiyojik sınıflandırması**

I. Tip 1 diabetes A. immün nedeni B. idiopatik	E. ilaca ve kimyasallara bağlı hasar Vacor Pentamidine Nicotinic acid Glucocorticoids Thyroid hormone Diazoxide Beta-adrenergic agonists Thiazid Dilantin Alfa-Interferon Diğer
II. Tip 2 diabetes	F. Enfeksiyonlar Konjenital rubella Sitomegalovirus Diğer
III. Diğer spesifik tipler	G. İmmün nedeni diabetesin ender formları “Stiff-man” sendromu Anti-insulin reseptor antibodies Diğer
A. Pankreas hücre fonksiyonunun genetik Defektleri Chromosome 12, HNF-1a (MODY3) Chromosome 7, glucokinase (MODY2) Chromosome 20, HNF-4a (MODY1) Mitochondrial DNA Diğer	H. Diabet ile ilgili diğer sendromlar Down’s sendromu Klinefelter’s sendromu Turner’s sendromu Wolfram’s sendromu Friedreich’s ataxia Huntington’s chorea Laurence-Moon-Biedl sendromu Myotonic dystrophy
B. İnsülin etkilerinin genetik defektleri Tip A insulin direnci Leprechaunism	
Rabson-Mendenhall sendromu Lipoatrofik diabet Diğer	
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları Pankreatit Travma/pancreatectomi Neoplazi Kistik fibrosis Hemokromatozis Fibrocalculous pancreatopathy Diğer	
D. Endokrinopatiler	
Acromegaly Cushing’s sendrome Glucagonoma	Porphyrria Prader-Willi sendromu Diğer
Pheochromocytoma	IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)
Hyperthyroidism Somatostatinoma Aldosteronoma	

Hastalığın süresi, başlama zamanı ve vasküler komplikasyonlarının varlığına göre yaklaşık 50 yıl önce Priscilla White gebelik diyabetini sınıflandırmıştır, bu sınıflama daha sonra modifiye edilmiştir. 1986 yılında ACOG Tablo 2'deki sınıflamayı ortaya çıkarmıştır.[11]

**Tablo 2** 1986-1994 yılları arasında GDM için kullanılan White sınıflandırması

Sınıf	Başlangıç	Açlık kan şekeri	Postprandiyal glukoz (2 saatlik)	Tedavi
A-1	Gestasyon	<105 mg/dL	<120 mg/dL	Diyet
A-2	Gestasyon	>105 mg/dL	>120 mg/dL	İnsülin
	Başlangıç	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	
B	20'den	< 10	Yok	İnsülin
C	10-19	10-19	Yok	İnsülin
D	10'dan	> 20	Benign retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi biri	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi biri	Proliferatif retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi biri	Kalp	İnsülin

*Gebelikte tanı alındığında 20. haftadan önce protein düzeyi >500mg/24 saat*

ACOG 1994 yılında bu tabloyu revize etmiştir (Tablo 3)

**Tablo 3:** Modifiye White sınıflaması

Sınıf	Tanım
A	Gebelik öncesi anormal karbonhidrat toleransı vardır diyet tedavisi yeterlidir, insülin ihtiyacı olmaz
B	20 yaşından sonra başlayan ve 10 yıldan kısa süren
C	10-19 yaşları arasında tanı almış ve 10-19 yıldır devam eden veya başlangıç yaşından bağımsız 10-19 yıldır devam eden
D	10 yaştan önce tanı almış ve 20 yıldan uzun süredir devam eden ve insülin tedavisi gerektiren DM veya benign retinopatisi, hipertansiyon (preeklampsi olmadan) olması
R	Proliferatif retinopati veya vitröz hemoraji

F	500 mg/gün üzerinde proteinüri ile giden nefropati
RF	R ve F kriterlerinin ikisinin de var olması
G	Çoklu gebelik kaybı
H	Aterosklerotik kalp hastalığı bulgularının olması
T	Renal transplantasyon varlığı
<b>Gestasyonel diyabet</b>	
A1	Diyetle kontrol edilebilen gestasyonel diyabet
A2	İnsülinle tedavi edilebilen gestasyonel diyabet

*\*B-T sınıfları insülin tedavisi gerektirir*

Son yıllarda ACOG White sınıflamasını çok kullanmamaktadır. Bunun yerine hastanın diyabet tanısını gebelikte mi yoksa gebelikten önce mi aldığı irdelenmektedir.

Gebelikte diyabet ikiye ayrılır: gebelikten önce diyabeti olan grup *pregestasyonel* veya *aşikardiyabet*; gebelikte tanı alanlar da *gestasyonel diyabet*dir. Pregestasyonel diyabetli kadınların birçoğu tip 1 DM veya gebelik öncesinde de tip 2 DM olan kadınlardan oluşur. Pregestasyonel diyabetin az bir kısmı ise kistik fibrozis, herediter hemokromatozis gibi patolojilere sekonder oluşur[12]. 2007'de yapılan 13 çalışmanın derlenmesi sonucunda GDM ile komplike gebeliklerden sonra tip 2 diyabet prevalansının 4 haftadan bir yıla kadar olan dönemlerde %2,5 ile %16,7 oranları arasında olduğu rapor edilmiştir.[13]

#### **2.4.1 Aşikar Diyabet**

ADA'ya göre herhangi bir zamanda ölçüldüğünde plazma glikoz düzeyi 200 mg/dL nin üzerinde olup, ek olarak poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi bulgu ve belirtileri olan veya herhangi bir OGTT ile 2.saat plazma glikoz düzeyi >200mg/dL olan veya açlık glikoz düzeyi 126 mg/dL'nin üzerinde olan kadınlar aşikar diyabet olarak tanımlanır.[10]

İlk prenatal vizitte aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı aşikar diyabet tanısı koydurur:

- Açlık plazma glikozu > 126mg/dL
- Rastgele plazma glikozu > 200 mg/dL
- HbA1c > %6.5

USPSTF (United States Preventive Services Task Force)'un 2014 kılavuzunda asemptomatik gebelerin 24.haftadan önce taranmasının faydasız olduğunu belirtirken; IADPSG ( The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) popülasyondaki bozulmuş glikoz metabolizma durumuna ve yerel koşullara göre ilk vizitte tarama yapılabileceğini belirtmektedir [10] Bu konuda ACOG ve ADA risk faktörü olan kadınlarda erken tarama önermektedir. [14]

#### **2.4.2 Gestasyonel Diyabet**

24-28. gebelik haftalarında önerilen tanı testlerinin herhangi biriyle tanı konulur. Önceki metabolik duruma bakılmaksızın gebeliğin herhangi bir döneminde tespit edilen diyabet ACOG' a göre gestasyonel diyabet olarak adlandırılır. [14]

#### **2.5 Tarama ve Tanı Testleri**

Dört dekattan fazla zamandır araştırılmasına ve çeşitli uluslararası çalışmalar düzenlenmesine karşın GDM'ye karşı birleşik tek bir global yaklaşım hala yoktur. GDM gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelikte saptanan çeşitli derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır ve günümüzde kullanılan tanı kriterleri yaklaşık 40 yıl önce kullanılan kriterlerden çok az farklıdır.[15, 16] Seçilen kriterler gebe olmayan

populasyonda diyabet tanısı için kullanılan kriterlerin modifikasyonu olduğundan gebe kadınları kötü perinatal sonuçlar açısından risklidir diye ayırt etmekten daha çok gebelikten sonra diyabet gelişme riskini belirlemeye meyillidir.[17] Gebelik sırasında metabolik dekompanseasyon işaretleri olsun olmasın aşikar diyabetin perinatal sonuçları olumsuz etkilediği konusunda görüş birliği vardır. Çeşitli derecede hipergliseminin aşikar diyabetten daha az tehlikeli olduğu konusu ise tartışmalıdır çünkü; uluslararası tek bir tanısal yaklaşım yoktur, olumsuz perinatal sonuçları glukoz intoleransından ziyade ileri anne yaşı, obezite veya eşlik eden diğer medikal problemlere bağlayanlar vardır [18]. Tam aksine kullanılan tanı kriterlerinin aşırı sınırlayıcı olduğu ve düşük seviyelerdeki hipergliseminin de olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu yönünde raporlar da mevcuttur.[19]

1952 yılında Jorgen Pedersen'in maternal hipergliseminin fetal hiperglisemiye neden olarak aşırı fetal insülin cevabına ve fetal hiperinsülineminin de makrozomi, neonatal hipoglisemi, perinatal travma ve ölüm gibi tipik fetopatiden sorumlu olduğuna dair hipotezinin [20] üzerinden 50 yıldan fazla geçtikten sonra yapılan HAPO çalışması bu hipotezi doğrulamıştır. Doğum ağırlığında, sezaryen oranlarında artma ve neonatal hipoglisemi maternal hiperglisemiyle doğrudan ilişkilidir. HAPO çalışması ek olarak omuz distozisi ve doğum travması, 90 persentil üzerinde deri kıvrımı, 90 persentil üzerinde vücut yağ oranı, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preeklampsinin de maternal hiperglisemiyle ilişkili olduğunu göstermiştir [21].

#### *Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) Çalışması*

Hiperglisemi ve Kötü Gebelik Sonuçları (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, HAPO) çalışmasında amaç başta bu tartışmalı noktalar olmak üzere, gebelik sırasındaki aşikar diyabet ve daha az derecelerdeki maternal hipergliseminin gebelik sonuçlarına etkisini açıklığa kavuşturmak ve gebelikteki glukoz metabolizmasını sonuçlar temelinde sınıflandıracak kriterleri ve eşik değerleri belirlemektir. 2000-2006 yılları arasında farklı kültür

ve etnik kökenli, çokuluslu büyük gruplarda 24-32. gebelik haftaları arasında 75 gr OGTT ile glukoz toleransı ölçülerek glukoz değerlerinin gebelik sonuçlarıyla ilişkisi araştırılmıştır.[22] HAPO çalışmasında dört primer gebelik sonucu

- 1-Gestasyonel yaşa göre 90 persentilin üstünde doğum kilosu
- 2-Primer sezaryen ile doğum
- 3-Klinik olarak tanı konmuş neonatal hipoglisemi
- 4-90 persentilin üzerinde kord kanı serum c-peptid düzeyleri

Ve beş sekonder sonuç

- 1-37. Gebelik haftasından önce doğum
  - 2-Omuz distozisi veya doğum travması
  - 3-Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı
  - 4-Hiperbilirubinemi
  - 5-Preeklampsi
- araştırılmıştır.

Maternal gliseminin hangi eşik değerinden itibaren perinatal sonuçları etkilediği, OGTT tetkikinde elde edilen her üç glukoz değerinin de önemli olup olmadığı, tek bir glukoz değerinin GDM'yi gösterip göstermediği noktalarının açıklığa kavuşturulması ve HAPO çalışması sonuçlarının klinik uygulamaya geçirilmesi için IADPSG (The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) öncülüğünde Uluslararası Gestasyonel Diyabet Tanı ve Sınıflama Çalıştayı düzenlenmiştir. Bu çalıştayı ana amacı klinik çalışmalar arasında koordinasyonun sağlanarak tanısız yaklaşımdaki karışıklığın giderilmesi ve GDM için global bir standardizasyonun sağlanmasıydı [23]. Çalıştayı sonucunda; GDM tanısı için 75 gr OGTT eşik değerleri; açlık 92mg/dL, birinci saat 180mg/dL, ikinci Saat 153mg/dL olarak

belirtilmiştir. Ayrıca; Bütün gebelere 24-28. Gebelik haftalarında tek basamaklı tanısal test yapılması,

Tanı için 75 gr OGTT testi kullanılması ve tanı için herhangi bir değerin eşik değerin üzerinde olmasının yeterli kabul edilmesi,

Pregestasyonel tanı konmamış diyabetli kadınları saptayabilmek adına daha erken gebelik haftalarında tarama uygulanabileceği bildirilmiştir[23]

Erken gebelik haftalarında saptanan yüksek plazma glukoz değerlerine sahip kadınlarda tanı konmamış diyabet olma ihtimali nedeniyle ayrıca;

1-Standardize HbA1c veya

2-Açlık plazma glukozu veya

3-Herhangi bir zamanda kan şekeri bakılması önerilmiştir.

HbA1c %6.5 veya açlık plazma glukozu 126mg/dL veya herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozu 200mg/dL ve üzerinde ise ileri testler ile bu sonuçların konfirme edilmesi önerilmektedir. Rutin erken gebelik taraması yapılması konusunda öneri ise bunun bölgesel şartlara göre belirlenmesi yönünde olmuştur.[23]

Taramada amaç asemptomatik grubu ortaya çıkarmaktır. Genellikle iki aşamalı test kullanılır. Birinci aşamada yüksek riskli grup belirlenmekte, ikinci aşamada ise tanı konulmaktadır. ACOG'un önerdiği ve gebelerde diyabet tanısında en yaygın kullanılan yöntemdir [24]. Tek aşamalı uygulama ise IADPSG ve ADA tarafından önerilen yöntemdir [23].

### **2.5.1 Tek Aşamalı Yaklaşım**

IADPSG'ye göre, lokal faktörlere göre veya anormal glikoz metabolizmasından şüphelenildiğinde, gerekirse ilk prenatal vizitte tarama yapılmalıdır. Henüz randomize kontrollü çalışmalarla kesin olarak desteklenmemiş olmakla birlikte, ADA ilk prenatal vizitte HbA1c tayini

önermekte[25] ; ACOG ise henüz önermemektedir. Belirtilen yöntemler tek aşamalı uygulamada kullanılmaktadır;

Açlık plazma glikozu  $\geq 126$  mg/dL

HbA1C  $\geq$  % 6.5

Rastgele plazma glikozu  $\geq 200$  mg/dL (yükselmiş açlık plazma glikozu veya HbA1c ile desteklenebilir)

İlk prenatal vizitte aşikar diyabet veya gestasyonel diyabet saptanmayan olgularda, 75 g ile iki saatlik OGTT, 24 – 28. haftalar arasında uygulanmalıdır. Tanı koymak için tek değer yüksekliği yeterlidir.

### 2.5.2 İki Aşamalı Yaklaşım

Standart bir tarama programı olmasa da, Amerika'da son yaklaşım glikoz tolerans testi ile taramayı takiben, pozitif olgularda tanı testi yapmak şeklindedir [26]. Bu yaklaşım son yemeğin zamanı veya günün hangi saati olduğuna bakılmaksızın yapılan 50 gr glikoz testiyle başlamaktadır ve 1. saat 130 mg/dL veya 140 mg/dL'nin üzerinde saptanan glikoz seviyeleri anormal olarak değerlendirilmektedir. Birinci saat 130 mg/dL olarak alındığında duyarlılık anlamlı olarak yükselmektedir[27, 28]. Sınır değer 130 mg/dL olarak kabul edildiğinde %90 civarında gestasyonel diyabet tespit edilirken, yanlış pozitiflik %20-25'e çıkmaktadır. Sınır değer 140 mg/dL olduğunda %14-18 olguda yanlış pozitif değer ve %80 oranında gestasyonel diyabet tespit edilmektedir [29]. Anormal değerler tespit edildiğinde, kesin tanıyı koymak için 100 gr glikoz tolerans testi uygulanmalıdır. 100 gr OGTT için sıklıkla kullanılan Carpenter ve Coustan kriterleri şu şekildedir:

#### **Carpenter ve Coustan (>2 değer)**

- Açlık 95 mg/dL
- 1.saat 180 mg/dL
- 2.saat 155 mg/dL
- 3 .saat 140 mg/dL

### 2.5.3 Tanı

Bir çok ülkede 1 - 3 arasında diyabet derneği mevcuttur[30] . Bu dernekler GDM için birbirine benzer ya da tamamen farklı kılavuzları savunmaktadırlar. En etkili diyabet dernekleri; Amerikan Diyabet Birliği (ADA)[31] , Avusturalya Gebelikte Diyabet Derneği (ADIPS)[32] , Kanada Diyabet Birliği (CDA)[33] , Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD)[34] , Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [35] GDM için taramayı desteklemekte; tarama, tanı, tedavi ve takip açısından kapsamlı kılavuzlar önermektedirler. İngiltere'den Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsünün (NICE) [36] ve Kuzey İrlanda'dan Klinik Kaynak Verimliliği ve Destek Ekibinin (CREST) [37] önerdikleri kılavuzlar da mevcuttur. Bütün bu organizasyonlar arasında uluslararası bir fikir birliği yoktur. Ulusal kılavuzu olmayan ülkelerde durumun daha karmaşık olması beklenir fakat bu durumda bu ülkelerin yerel diyabet organizasyonları bu uluslararası kılavuzlardan biri veya bir kaçını uygulamaya koymaktadır. En popüler iki kılavuzdan biri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [35]nün diğeri ise Amerikan Diyabet Birliği (ADA) nin [31] kılavuzlarıdır.

WHO'nun erişim ve etkisi ile Dünya da Kuzey Amerika dışında homojen bir biçimde GDM için kabul edilen tanı kriterleri WHO kriterleridir [35]. WHO ilk kez 1965 yılında kılavuz yayınlamış ve bundan bir yıl sonrada Genova'da WHO Diyabetes Mellitus Uzman Komitesi toplanmıştır. Bu diyabet klasifikasyonunda bir konsensus oluşturmak için yapılan ilk girişim olması açısından önemlidir. O zamanlarda GDM gebelikte ortaya çıkan diyabetik sınırlarda hiperglisemi olarak adlandırılmaktaydı. Akabinde WHO 1980, 1985 ve 1999 da yayınladığı bültenlerle kılavuzları yeniledi. WHO Avrupa' da çok sık kullanılan 2 saatlik 75 gr ile oral glikoz tolerans testini önermektedir [38].

ABD'de ACOG tarafından önerilen bir gecelik açlıktan sonra yapılan 100 gr ile 3 saatlik oral glikoz tolerans testi en sık uygulanan yöntemdir ve test pozitifliği için 2 değer yüksekliği gerekmektedir. En sık kullanılan kriterler Carpenter ve Coustan ve NDDG(National Diabetes Data Group)'un

kriterleridir (Tablo 3). 1982 yılında Carpenter ve Coustan (C&C) O'Sullivan ve Mahan'ın glukoz eşik değerlerini iki etkenden dolayı değiştirmişlerdir. Birincisi glukoz olmayan redüktan maddelerin etkisini düzeltmişlerdir ikincisi tam kan yerine plazma glukozu kullanmışlardır[39]. Carpenter ve Coustan tam kandan çalışılan glikoz düzeyi kriterleri olan O'Sullivan ve Mahan kriterlerinin modifikasyonu ile ortaya çıkmışlardır[40] . Carpenter ve Coustan değerleri daha düşüktür çünkü eşik değerler enzimatik olarak da değerlendirilmek üzere düzeltilen eski Somogyi-Nelson metodundan çıkarılmıştır. 75 gr ile 2 saatlik oral glikoz tolerans testi ise ADA ve IADPSG tarafından önerilen ve daha kolay uygulanan bir testtir. 75 gr glikoz tolerans testi tek değer yüksekliği varlığında pozitif kabul edilir. En sık kullanılan eşik değerler IADPSG nin kullandığı değerlerdir ( Tablo 3). 75 gr OGTT 100gr OGTT den daha kullanışlı ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen bir testtir.

**Tablo 4** GDM için tanı kriterleri

Yaklaşım	Kriter	Açlık plazma glikozu (mg/dL)	1.saat plazma glikozu (mg/dL)	2.saat plazma glikozu (mg/dL)	3.saat plazma glikozu (mg/dL)
2 aşamalı (100gr yükleme)	<b>Carpenter ve Coustan</b>	95	180	155	140
	<b>NDDG</b>	105	190	165	145
2 aşamalı (75gr yükleme)	<b>CDA</b>	95	191	160	
1 aşamalı (75 gr yükleme)	<b>WHO</b>	92-105	180	153-199	
	<b>IADPSG</b>	92-125	180	153	

#### 2.5.4 Türkiye'de durum

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Çalışma Grubunun 2015 yılında yayınladığı Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem kılavuzunda GDM için öneri; ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık kan şekeri(AKŞ) ölçülmelidir. AKŞ yüksek ( $\geq 126$  mg/dl) çıkan gebelerde hbA1C bakılmalıdır. hbA1C çok yüksek ise pregestasyonel DM olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Aşağıdaki yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında AKŞ düzeyi ölçülmeli, nondiyabetik sınırlarda ( $< 126$  mg/dl) bulunsa bile, diyabet araştırması (75 gr OGTT ile) gebe olmayanlardaki gibi yapılmalı ve yorumlanmalıdır.

- Obezite
- Daha önce GDM öyküsü
- Glukozüri
- Birinci derece akrabalarda diyabet
- Anne yaşının 40 yaşından büyük olması
- Daha önce tespit edilmiş glukoz yüksekliği (prediyabet) öyküsü
- Makrozomik doğum öyküsü
- PKOS
- Kortikosteroid ve antipsikotik ilaç kullanmak

Test negatif ise daha sonraki trimesterlerde tekrarlanmalıdır. Fetüste makrozomi ve buna bağlı riskleri azaltmak, anne adayının sağlığını korumak ve ayrıca ileride gelişebilecek tip 2 DM ve insülin rezistansı açısından riskli kadınları izleyebilmek için Türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelerde 24-28. haftalarda GDM araştırması yapılmalıdır.

Tarama testinde 50 gr GCT sonrası 1.st KŞ 140-180 mg/dl bulunan kadınlara GDM yönünden kesin tanı konulmak üzere 100 gr 3 saatlik OGTT yapılmalıdır.

50 gr GCT tarama testinde 1.st KŞ  $\geq 180$  mg/dl bulunması durumunda 100 gr OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bu vakalar GDM olarak kabul edilip takip ve tedavisine başlanmalıdır.

100 gr 3 saatlik OGTT'de 4 değerden 2'sinin aşılması GDM tanısı koydurur. Sadece 1 değer yüksek çıkan vakalar gestasyonel glukoz intoleransı kabul edilir ve tıpkı GDM gibi yakından takip edilmelidir

Alternatif olarak, özellikle GDM kuşkusu yüksek olan kadınlarda veya hekim tercihi ile ön tarama testi olmaksızın doğrudan 75 gr tek aşamalı OGTT yapılabilir. Bu testte açlık, 1.st ya da 2.st değerlerinden birinin yüksek çıkması GDM tanısı koydurur

GDM tanısı almış kadınlarda, doğumdan sonra 6-12. haftalarda standart 75 gr 2 saatlik OGTT yapılmalı ve gebe olmayan kişilerdeki gibi yorumlanmalıdır. GDM öyküsü bulunan kadınlarda, yaşam boyu 3 yılda bir diyabet taraması yapılması gereklidir.[41]

## **2.6 Gebelikte Metabolik Değişiklikler**

Gebelik hormonal seviyelerin dramatik artışı ve beraberinde fetus tarafından gittikçe artan yakıt kullanımını içeren kompleks bir metabolik durumdur. Bu dönemde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, büyüyen fetusa yeterli enerjiyi sağlayabilmektir. Gebeliğin ilk yarısında depolanan enerji daha sonra fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanmaktadır.[42]

Gebelikte karbonhidrat metabolizmasında yapım (anabolik) ve yıkım (katabolik) olmak üzere 2 faz bulunmaktadır. Gebeliğin ilk yarısında yapım fazı baskın iken, ikinci yarısında yıkım fazı baskın hale gelmektedir. İlk trimesterde glikozun periferik kullanımının artması nedeniyle açlık kan glikozu seviyesi daha düşüktür ve bu düşüş ortalama 15mg/dl kadar olmaktadır. Trimesterin sonuna doğru açlık kan glikozu düzeyleri en alt seviyelere

inmektedir. Gastrointestinal sistemdeki düz kas gevşemesi nedeniyle mide boşalması gecikmekte ve yemeklerden sonra kan şekeri daha yavaş bir eğimle yükselmektedir. Sonuçta gebeliğin ilk yarısı maternal glikojen, protein ve yağ depolarının arttığı ve gelişen embriyonun hipergliseminin teratojenik etkilerinden korunduğu, anabolik bir dönemdir.[43]

Glikozun dokulardaki tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüşe yol açmaktadır. Bu nedenle ilk üç ayda (trimester) sıklıkla hipoglisemi görülmektedir. Bu devre protein yıkımı ve glukoneogenezisin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından yapım fazıdır. Gebe annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artmaya başlamaktadır. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetüsün pankreasında beta hücrelerinde glikozdan önce insülin salınımını uyarmakta ve gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engellemektedir. Bu durum lipogenez arttırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır. [44]

Gebeliğin ikinci yarısında ise katabolik bir süreç görülmektedir. Fetusun artan ihtiyacını karşılamak için kan glikoz değerleri hem açlık hem de tokluk durumunda yüksek tutulmaktadır. Bu ise başta HPL ( human plasental laktojen ) olmak üzere östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanmaktadır. İnsülin direncinden sorumlu olan bu hormonlar, gebeliğin diyabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde bir azalma söz konusu olmamaktadır. GDM"de görülen insülin direnci büyük olasılıkla reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlı olmaktadır[42]

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının üçüncü üç ayda (trimester) %44 oranında azaldığı bildirilmiştir. Diyabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diyabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açmaktadır. Normal koşullar altında yeterli düzeyde insülin salgısı olan, fakat gebeliğin diabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır.[45]

GDM" nin patofizyolojisini açıklarken iki husus çok önemlidir. Birincisi normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son üç ayda en yüksek noktaya ulaşan, Tip II DM' lu hastalardakine benzer tarzdaki insülin direncidir. İkinci önemli husus ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas hücrelerinde insülin salgılanmasının artışıdır. Sonuç olarak gebelikte dolaşan kandaki glukoz düzeyinin değişimi, insülin duyarlılığındaki büyük değişimle kıyaslandığında çok küçüktür.

Bunun nedeni normal gebelikteki glikoz düzenlenmesini de açıklayan beta-hücrenin uyum kabiliyetidir.

#### Sırasıyla:

- 1- Gebelikte endokrin pankreasın işlevsel durumu değişmiştir.
- 2- Pankreas Langerhans adacık hormonları Glukagon / İnsülin oranı değişmiştir.
- 3- Plasental hormonlar insülinin etkisini önleyici yöndedir.
- 4- Çevre dokuların insüline duyarlılığı azalmıştır.
- 5- İnsülin karşıtı hormonların etkileriyle insülin salgısı azalmıştır.
- 6-Hedef organların insülin reseptörlerinde azalma vardır.
- 7-Proinsülin salgısı artmıştır.

Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son üç ayda dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir. GDM'li kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş

insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz, daha yüksek seviyede kalır. [46]

## **2.7 Gestasyonel Diabetes Mellitusun Etkileri**

Maternal diyabet fertilizasyondan doğuma kadar bütün yönleriyle gebeliği etkilemektedir. En aşkar metabolik bozukluk olan hiperglisemi ile birlikte diyabetin mikroalbuminüri ve vaskülopati gibi diğer metabolik bozuklukları gebelik ve sonuçlarına olumsuz etki etmektedir [47].

### **2.7.1 Plasenta**

Diyabet plasentada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olur[48]. Maternal ve fetal insülin trofoblastlarda ve plasental endotelial hücrelerde bulunan insülin reseptörleri aracılığıyla maternal ve fetal sirkülasyon arasında besin alışverişini regüle eder [49]. Nondiyabetik gebe plasentasıyla kıyaslandığında diyabetik gebe plasentasının insülin bağlama kapasitesi artmıştır [50].

### **2.7.2 Düşük**

Diyabetik kadınlardaki spontan düşük oranı kötü glisemik kontrol durumunda artıyor olsa da kabaca nondiyabetik popülasyonda olduğu gibi %12-15 arasındadır [51]. Kötü glisemik kontrolü olan gebelerde diyabet yaşamla bağdaşmayan konjenital malformasyon riskinde artışa neden olarak erken düşüklere neden olmaktadır[52]. İlk üç ay kayıplarında ileri anne yaşı ve obezite risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi 30kg/m<sup>2</sup> üzerinde olan gebelerde normal kilolu gebelere oranla 12. gebelik haftasında önce düşük oranı üç kat fazladır [53].

### 2.7.3 Embriyogenez ve Malformasyonlar

Fetal malformasyonların majör sebebi maternal hiperglisemidir[54]. Obstetrik ve neonatal bakımın iyileşmesiyle diyabetle ilişkili perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni konjenital malformasyonlar olmuştur. Organogenez sırasında iyi metabolik kontrol sağlamak bu oranı düşürebilir[55].

Multiple anomaliler nondiyabetik gebelere göre diyabetik gebelerde daha sıktır. Teratojenik etkiler erken embriyolojik gelişim esnasında ortaya çıkmaktadır[56]. Kalp ve santral sinir sistemine ait konjenital anomaliler diyabetle ilişkili en sık anomaliler iken diyabetik gebelerde 200 kez daha sık görülen kaudal regresyon sendromu (sakral agenezi) diyabet için patognomoniktir [57].

Konjenital malformasyonlar ve HbA1c düzeyleri ile ölçülen erken gebelikteki kan şekeri regülasyonu arasındaki ilişki son derece açıktır[58]. Prekonsepsiyonel HbA1c konsantrasyonu orta değerlerde ise konjenital anomali riski %2 civarında iken normal sınırların 2 standart sapma üzerinde ise risk %3, 8 standard sapma üzerinde ise risk %10 olmaktadır[59].

Konsepsiyon zamanında sıkı kan şekeri kontrolü malformasyon oranlarında iyileşme sağlayabilir[60].

### 2.7.4 Fetal pankreas

Fetal pankreasta konsepsiyonun 7. haftasında immünreaktif insülin, 12-13. haftalarda ise adacık hücreleri ve birinci üç ayın sonunda da fonksiyonel  $\beta$  hücreleri tespit edilmiştir[61]. Maternal hiperglisemiye cevap  $\beta$  hücre stimülasyonu ve hiperinsülinemi erken gebelikte oluşup tüm gebelik boyunca devam ediyor olabilir. Geç gebelikte yapılan sıkı kan şekeri regülasyonuna rağmen fetal büyümenin devam etmesi bunu desteklemektedir[62, 63].

Çocukluk çağındaki  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin duyarlılığı intrauterin büyüme gelişme geriliğinden etkilenmektedir[64]. Bu durum pankreatik genlerin embriyonik ve fetal dönem sırasında maternal hiperglisemi veya plasental fonksiyon bozukluğundan etkilemiş olabileceğini düşündürmektedir[65].

### 2.7.5 Fetal Büyüme

Fetal büyüme; maternal kilo ve beslenme dengesinde, plasenta boyut ve fonksiyonundan, fetal ve paternal genlerden, üterin kan akımından ve maternal fetal besin transferinden etkilenmektedir[66]. Sağlıklı nondiyabetik bir gebede doğum kilosuna en büyük katkı fetal ve paternal genlerden olmaktadır[67]. Diyabetik gebe kadının bebeği ise büyümeye ayarlanmıştır. Tip 1 diyabetli 643 kadının 28. gebelik haftasından sonra doğan bebekleri normal populasyon doğum kilosu ölçülerinden 1.41 standart sapma daha fazla kiloyla doğmuştur[68]. Acil sezaryen ile doğum oranlarında artış, doğum travması, doğum asfiksisi ve çocukluk ve genç erişkinlik çağında obezite intrauterin hızlı büyümenin potansiyel risklerindedir[69].

Fetal insülin ve İGF-I fetal anabolik hormonlar, İGF-II ise plasental büyüme faktörüdür. Glukoz ise fetal ve plasental temel besindir[70]. 13. gestasyonel haftadan itibaren glukoz ve arginin, lösin amino asitlerine cevap olarak fetal pankreas insülin sekresyonu yapabilir[61]. Diyabetik gebede maternal hiperglisemi fetoplasental yol ile fetusa yansımakta ayrıca fetusun ulaşabileceği amino asit ve laktat miktarlarında da artış olmaktadır[71]. Diyabetik intrauterin metabolik çevre fetusta abdominal yağ birikimine ve özellikle karaciğer, dalak ve kalpte büyümeye neden olmaktadır. Bu büyüme paterni 28. gebelik haftasından itibaren rutin ultrasonografik inceleme ile karın çevresi ölçülerek görüntülenebilir[72]. Ancak bu büyüme paterni hipertansif diyabetik gebelerde ve plasental kan akımında bozulmaya yol açacak vaskülopati gelişen gebelerde izlenemeyebilir[73].

İlk üç ay HbA1c düzeyleri ile fetal makrozomi arasındaki güçlü bağlantı 120 diyabetik gebeyi içeren bir çalışmada gösterilmiştir. Maternal glisemik kontrolün fetal büyümeye etkisinin ilk üç aydan itibaren başladığı anlamına gelmektedir [74]. Doğum kilosu ile amniyotik sıvı, umbilikal kord insülin, proinsülin ve C-peptid düzeyleri arasında da güçlü ilişki olduğu gösterilmiştir[75].

### **2.7.6 Ölü Doğum**

Diyabetik gebelerde ölü doğum riski non diyabetik gebelerden beş kat daha fazladır[76]. Diyabetik gebelerde artmış ölü doğum oranlarının konjenital malformasyon katkısı net olmamakla birlikte en büyük katkıyı kronik fetal hipoksi ve fetal asidozun yaptığı bilinmektedir[77]. Diyabetik gebe fetusları asidoza daha duyarlıdır[78]. Fetal hiperinsülinemi nedeniyle hızlanan fetal metabolizma sonucunda artan oksijen ihtiyacının plasental oksijen desteğini aşması asidoza yatkınlığı arttırmaktadır. Ayrıca glikolize hemoglobinin oksijen affinitesi normal hemoglobinden daha fazladır ve bu da doku oksijenasyonunu olumsuz etkiler[77].

### **2.8 Gebelikte Maternal Kilo Alımı**

Fetüs ve plasentanın yeteri kadar büyümesini ve amniyon sıvısının yeterli hacme ulaşmasını sağlamak için gebelik döneminde besin ihtiyacında artış gerektiği aşikardır. Bu nedenle, gebelik süresince 12-16 kg kilo alınması önerilmektedir[79, 80]. Maternal kilo alımı için Tıp Enstitüsünün yeni önerileri tablo 1'de yer almaktadır[81].

**Tablo 5.** Tıp Enstitüsü'nün Gebelik Döneminde Kilo Alımı Önerileri

	Gebelik Öncesi BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Toplam Kilo Alım Aralığı (kg)	2. ve 3. Kilo Alımı (gr/hf)*
Zayıf	<18.5	12.7 - 18	450
Normal Kilolu	18.5 – 24.9	11.4 – 15.9	450
Fazla Kilolu	25 - 29.9	6.8 – 11.4	273
Obez	> 30	5 - 9	227

\* hesaplamalar 1. trimesterde 0,5-2 kg ağırlık artışını varsaymaktadır.

Maternal kilo alımındaki her 1 kg artış için doğum ağırlığında 20.3 gram artış olmaktadır[82]. Literatüre bakıldığında gebelik döneminde 10 kg'ın altında yetersiz ağırlık artışında IUGR ve SGA riski 2 kat artmaktadır:

<7 kg: IUGR için 1.98 kat [82]

<8,5 kg: düşük doğum ağırlığı (DDA) için 1.26 kat [83]

<10 kg: SGA için 1.75 kat [84] risk artışı olmaktadır.

Gebeliği süresince 14 kg'dan fazla ağırlık artışı olan annelerde DDA'lı bebek doğurma riski yarı yarıya azalır[80]. Fakat 12 kg üzerinde maternal ağırlık artışı postpartum kilo tutulumuna neden olabilir. Bu durum daha çok gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde alınan ağırlık için geçerlidir; bu nedenle uygun fetal büyüme için ve gebelik sonrası kilo tutulumu riskini azaltmak için gebeliğin son dönemlerinde kilo alınmasının daha avantajlı olduğu önerilir[85]. Gebelik döneminde 20 kg üzerinde ağırlık artışı makrozomiye katkıda bulunan faktörlerden biridir[86].

## 2.9 Makrozomi

Makrozomi sıklıkla belirli bir sınır değerin üzerinde doğum ağırlığına sahip yeni doğanlar için kullanılan bir terimdir[87]. Fakat bu sınır değerin kaç olması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği mevcut değildir. 4000, 4200 veya 4500 gram üzeri doğum ağırlıkları yeni doğan makrozomisi tanımlamaları olarak kullanılmaktadır[88]. ACOG 4500 gramın üzerinde morbidite oranı hızla arttığı için makrozomi tanısında bu değerin sınır değer olarak kullanılmasını desteklemektedir, fakat 4000 gram ağırlığın üzerinde bazı morbidite risklerinde artış olduğunu da kabul etmektedir[87].

Toplum istatistiklerinde gebelik yaşına göre 10. ve 90. persentil arası normal ağırlık olarak tanımlanmaktadır, fakat makrozominin sınır değerleri bu istatistiklere dayanmamaktadır. İstatistiksel yaklaşım kullanıldığında gebelik yaşına göre beklenen ağırlığı 90. persentilin üzerinde olan fetus ya da infantlar LGA olarak değerlendirilebilir[89].

Çok yaygın olmamakla beraber bazı çalışmalarda ponderal indeks (=gram cinsinden ağırlık x 100 / santimetre cinsinden boy<sup>3</sup>) 2.85'in üzerinde bulunan fetuslar LGA olarak değerlendirilmektedir [90].

Dünya genelinde, ülkeler arası büyük farklılıklar olmakla beraber, 4000 gram ve üzeri doğum ağırlığı prevalansı yaklaşık %9 ve 5000 gram ve üzeri ağırlıktaki yenidoğan prevalansı da %0.1 civarındadır[91]. Makrozomi oranı farklı toplumlarda %5 ile %20 arasında değişmektedir[88]. Gelişmekte olan ülkelerde makrozomi prevalansı %1-5 arasında olup %0.5 ile %14.9 arası dağılım aralığı vardır[92]. En yüksek prevalans iskandinav ülkelerinde olup doğum ağırlığı 4000 gram üzeri olanların oranı %20, 4500 gram üzeri olanların oranı %4-5 civarındadır[88].

ABD gibi birkaç istisna dışında makrozomi prevalansı dünya çapında artış göstermektedir[88]. Gelişmekte olan ülkelerde doğurma çağındaki bayanlarda obezite ve diyabet prevalansı arttıkça makrozomik doğumlarda da artış beklenmektedir[92].

Gebelik öncesi ağırlığın ve gestasyonel diabetes mellitusun (GDM) LGA bebek prevalansına rölatif katkısı ile ilgili bir çalışmada LGA prevalansı GDM'li olmayan normal VKİ'li kadınlarda %7.7 ve obez kadınlarda %12.7 bulunmuştur.

LGA prevalansı GDM'li olan normal VKİ'li kadınlarda %13.6 ve obez kadınlarda %22.3 bulunmuştur[93].

**Tablo 6. Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Persantilleri**

Age (wk)	Percentile				
	5th	10th	50th	90th	95th
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

From Alexander, 1996, with permission.

### **3- GEREÇ VE YÖNTEM**

T.C. S.B. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine Mart 2015- Haziran 2015 tarihleri arasında antenatal takip sırasında detaylı medikal ve aile öyküleri alınan gebelere 75gr OGTT yapılarak ve karın çevreleri ölçüldü. Gebelik öncesi VKİ, mevcut VKİ'leri hesaplandı ve bebeklerin doğum ağırlıklarıyla birlikte değerlendirildi. Retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışmada 75gr OGTT ile GDM tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluştururken, 75 gr OGTT'si normal gelen gebeler kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

#### **3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. Tekiz gebelik olması
2. 37-41 haftalar arasında gerçekleşen doğumlar
3. 24-28 haftalar arasında 75gr OGTT yapıp maternal karın çevresi ölçülen gebeler

#### **3.2 Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri**

1. Annede GDM öyküsünün olması
2. Annede makrozomik fetus öyküsünün olması
3. Annede Tip 1 ve Tip 2 DM olması
4. Gebelikte İUGR, SGA, Preeklampsi saptanması
5. Çoğul gebelikler
6. Ölü doğum öyküsü olanlar
7. Preterm veya postterm doğumlar
8. Eşlik eden başka sistemik hastalıklar (hipertansiyon, trombofili, anemi)
9. 18 yaş altı ve 40 yaş üstü gebeler

10. Fetal malformasyon saptanması

11. Hiperglisemik ajan kullanım (kortikosteroid, tiroid hormon) öyküsü

### 3.3 Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere 24-28. gebelik haftaları arasında son 3 gün diyet yapmamış olma şartıyla 8-14 saatlik açlık sonrası standart 75gr OGTT yapıldı. IADPSG Kriterleri kullanılarak cut off değerleri açlık plazma glikozu için 92 mg/dL, 1. saat için 180 mg/dL, 2. saat için 153 mg/dL olarak alındı. Tek değer yüksekliğinde GDM tanısı konuldu.

Hastalar WHO kriterleri kullanılarak VKİ'lerine göre sınıflandırıldı. Az kilolu(VKİ<18.5), normal kilolu(VKİ=18.5-24.9), fazla kilolu (VKİ=25-29.9), obez(VKİ>30) olarak 4 grup oluşturuldu.

Karın çevresi 24-28 haftalar arasında, ayakta durur pozisyonda, normal ekspirasyon sonrasında, esnek olmayan mezura ile(0.5cm\*200cm) son kosta kenarı ile spina iliaca arası mesafenin orta noktasından ölçülerek elde edildi.

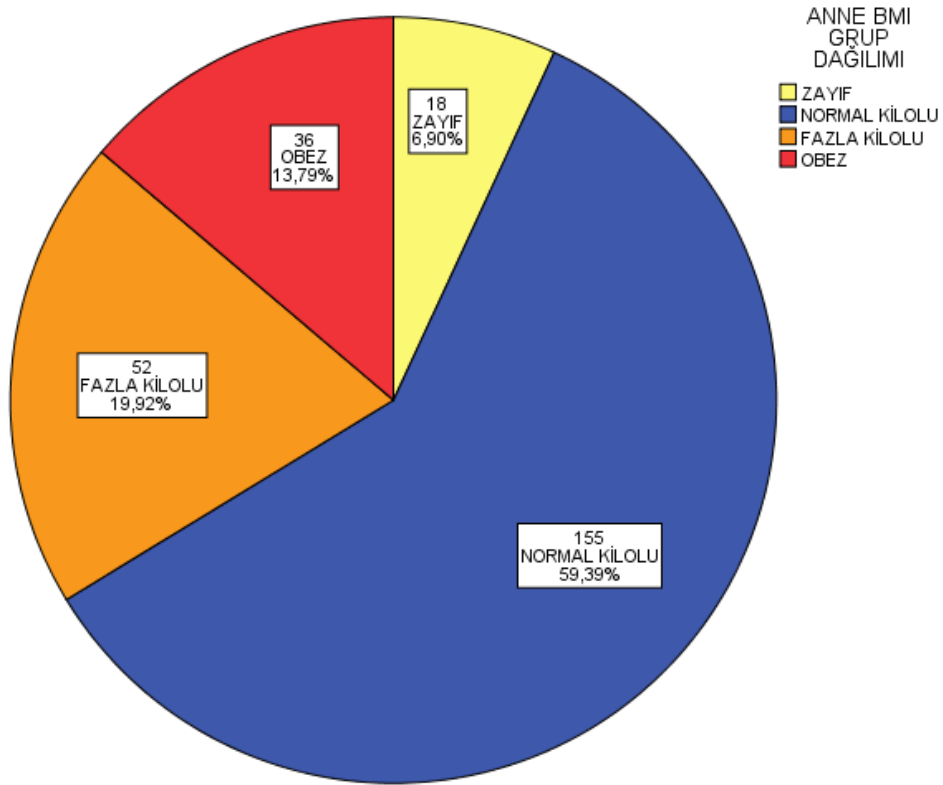
Anne kilo alımı hesaplanırken gebelik öncesi kilo alınan anamneze göre; eğer hasta hatırlamıyorsa ilk prenatal kontrolde sistemde kayıtlı olan kilo alınarak elde edildi. 24-28 haftalar arasında tekrar kilo ölçümü yapılarak gebelikte alınan kilo hesaplandı. Anne kilo alım yüzdesi (gestasyonel kilo-pregestasyonel kilo/gestasyonel kilo\*100) formülü ile hesaplandı.

Makrozomi tanısı için gebelerin doğum haftasına göre doğum ağırlığı değerlendirildi. 90 persantil üzerinde ise makrozomik fetus tanısı koyuldu.

SPSS 22 programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı.

#### 4- BULGULAR

Çalışma yaşları 18 ile 40 arasında (*Ort.* = 27.05) değişen 261 kadın ile yürütülmüştür. Çalışmaya katılan kadınlardan 18'si (%6.9) zayıf, 155'i (%59.39) normal kilolu, 52'si (%19.9) fazla kilolu ve 36'sı (%13.79) da obez bmi grubuna dahildir (Şekil 1). Katılımcılara ait ayrıntılı gebelik bilgileri Tablo 1'de verilmiştir.



Şekil 1 Katılımcıların VKİ gruplarına dağılım

Tablo 7 Katılımcıların Gebelik Bilgileri

	Ort.	Sd.	Min.	Maks.
Yaş	27.05	5.82	18	40
Boy	160.52	5.65	148	176
Gravida	2.32	1.25	0	7
Parite	.97	.97	0	4
Abortus	.33	.84	0	9
Küretaj	.09	.60	0	9
Canlı Doğum	.94	.96	0	4
Karın Çevresi	97.39	11.65	56	122
Açlık Kan Şekeri	80.41	13.53	8	183
1. Saat Kan Şekeri	126.13	35.24	55	252
2. Saat Kan Şekeri	106.51	28.59	46	207
Doğum Haftası	38.58	1.15	37	41
Doğum Kilosu	3239.33	447.903	2180	4500
Gebelik Öncesi Kilo	62.44	13.75	42	120
Gebelik Kilosu	69.34	13.11	50	133
Kilo Persentil	10.27	5.72	0	32.39
Gebelik Öncesi VKİ	24.33	5.05	15.8	46.9
Gebelik VKİ	26.88	4.71	19.5	52

Çalışmadaki istatistiksel analizler SPSS 22 programı ile yapılmıştır. GDM ve Makrozomik fetüs tanısı sonucunu etkileyebilecek gebelik özelliklerinin, tanı almış ve almamış gruplar arasındaki ortalamalarının farklı olup olmadığı “Bağımsız Gruplar Arası t-testi” ile analiz edilmiş daha sonra “Genelleştirilmiş Doğrusal Model Analizi” ile de “İhtimal Oranları (*Likelihood*

*Ratio*” belirlenmiştir. GDM tanısı almış ( $n=44$ ) ve GDM tanısı almamış ( $n=217$ ) gruplar arasındaki istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 2’de, Makrozomik Fetüs tanısı almış ( $n=9$ ) ve Makrozomik Fetüs tanısı almamış ( $n=252$ ) gruplar arasındaki istatistiksel analizlerin sonuçları Tablo 3’te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 8 Katılımcıların GDM Tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri

	GDM YOK ( $n=217$ )	GDM VAR ( $n=44$ )	$p1$	LR	$p2$
	Ort. $\pm$ Sd.; (Min. - Maks. )	Ort. $\pm$ Sd.; (Min. - Maks. )			
Yaş	26.34 $\pm$ 5.58 (18-39)	30,57 $\pm$ 5,78 (18-40)	<b>.000</b>	<b>7.96</b>	<b>.005</b>
Boy	160.77 $\pm$ 5.49 (150-176)	159,25 $\pm$ 6,26 (148-171)	.103	<b>8.17</b>	<b>.004</b>
Gravida	2.24 $\pm$ 1.24 (0-7)	2,73 $\pm$ 1,23 (1-5)	<b>.017</b>		
Parite	0.94 $\pm$ 0.94 (0-4)	1,14 $\pm$ 1,11 (0-4)	.212		
Abortus	0.26 $\pm$ 0.61 (0-3)	0,68 $\pm$ 1,51 (0-9)	.076		
Küretaj	0.06 $\pm$ 0.23 (0-1)	0,25 $\pm$ 1,37 (0-9)	.351		
Canlı Doğum	0.90 $\pm$ 0.92 (0-4)	1,14 $\pm$ 1,11 (0-4)	.141		
Karın Çevresi	96.07 $\pm$ 10.64 (56-120)	103,91 $\pm$ 14,13 (63-122)	<b>.001</b>	<b>4.72</b>	<b>.030</b>
Açlık Kan Şekeri	77.59 $\pm$ 8.57 (8-92)	94,3 $\pm$ 22,37 (69-183)	<b>.000</b>		
1. Saat Kan Şekeri	115.65 $\pm$ 23.52 (55-180)	177,82 $\pm$ 38 (100-252)	<b>.000</b>	<b>11.29</b>	<b>.001</b>
2. Saat Kan Şekeri	98.53 $\pm$ 20.75 (46-148)	145,86 $\pm$ 29,58 (77-207)	<b>.000</b>	<b>20.29</b>	<b>.000</b>
Doğum Haftası	38.66 $\pm$ 1.16 (37-41)	38,18 $\pm$ 0,97 (37-40)	<b>.005</b>	<b>5.47</b>	<b>.019</b>
Doğum Kilosu	3229.56 $\pm$ 420.93 (2180-4400)	3287,5 $\pm$ 565,8 (2280-4500)	.522		
Gebelik Öncesi Kilo	60.52 $\pm$ 12.76 (42-120)	72 $\pm$ 14,63 (47-98)	<b>.000</b>		
Gebelik Kilosu	67.58 $\pm$ 12.09 (50-133)	77,98 $\pm$ 14,57 (55-110)	<b>.000</b>		
Kilo Persentil	10.71 $\pm$ 5.94 (0-32,39)	7,92 $\pm$ 4,28 (0-16,07)	<b>.003</b>		
Gebelik Öncesi VKİ	23.4 $\pm$ 4.69 (15,8-46,9)	28,25 $\pm$ 4,84 (19,1-37,3)	<b>.000</b>		
Gebelik VKİ	26.13 $\pm$ 4.37 (19,5-52)	30,61 $\pm$ 4,62 (22,6-39)	<b>.000</b>		

$p1 >$  Ortalamaların farklılığının anlamlılık düzeyi

LR  $>$  Likelihood Ratio (LR, İhtimal Oranı)

$p2 >$  LR anlamlılık düzeyi

Analiz sonuçlarına göre yaş, gravide, karın çevresi, açlık kan şekeri, 1. Saat kan şekeri, 2. Saat kan şekeri, doğum haftası, gebelik öncesi kilo, gebelik kilosu, kilo persentil, gebelik öncesi VKİ ve gebelik VKİ değerlerinin ortalamaları GDM tanısı alan grup ile GDM tanısı almayan gruplar arasında .05 anlamlılık düzeyinde farklıdır. İhtimal oranı analizine göre, yaş ( $LR = 7.96$ ), boy ( $LR = 8.17$ ), karın çevresi ( $LR = 4.72$ ) ve doğum haftası ( $LR = 5.47$ ) değerlerinin GDM tanısını etkileme ihtimalini orta derecede artıracak şekilde anlamlı çıkmıştır. GDM tanısını koymak için kullanılan değerlerden 1. Saat kan şekeri ( $LR = 20.29$ ) ve 2. Saat kan şekeri ( $LR = 11.29$ ), değerleri de, beklenildiği gibi GDM tanısını etkileme ihtimalini orta derecede artıracak şekilde anlamlı çıkmıştır. Ortalama VKİ analizlerine göre, GDM tanısı almış kadınlar hem gebelikte ( $30.61 \pm 4.62 \text{ kg/m}^2$ ), hem gebelik öncesinde ( $28.25 \pm 4.62 \text{ kg/m}^2$ ) fazla kilolu iken, GDM tanısı almamış kadınlar normal kilo sınırlarında VKİ değerlerine sahip görülmektedirler. Bu sonuçlara paralel şekilde; gebelik kilosu, gebelik öncesi kilosu, kilo persentili GDM tanısı almış kadınlarda anlamlı düzeyde fazladır. Ortalama karın çevresi analizlerine göre, GDM tanısı almamış kadınların karın çevresi ölçümleri ( $96.07 \pm 10.64$ ), GDM tanısı almış kadınların karın çevresi ölçümlerinden ( $103.91 \pm 14.13$ ) anlamlı düzeyde düşüktür.

Tablo 9 Katılımcıların Makrozomi Tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri

	<u>MAKROZOMİ YOK (n=252)</u>	<u>MAKROZOMİ VAR (n=9)</u>	p
	Ort. ± Sd.; (Min.- Maks.)	Ort. ± Sd.; (Min.- Maks.)	
Yaş	27 ± 5,87 (18-40)	28,56 ± 4,53 (22-37)	,432
Boy	160,61 ± 5,61 (148-176)	157,89 ± 6,53 (150-168)	,156
Gravida	2,31 ± 1,24 (0-7)	2,57 ± 1,59 (1-5)	,562
Parite	0,98 ± 0,98 (0-4)	0,67 ± 0,5 (0-1)	,343
Abortus	0,32 ± 0,82 (0-9)	0,67 ± 1,32 (0-3)	,459
Küretaj	0,08 ± 0,6 (0-9)	0,22 ± 0,44 (0-1)	,495
Canlı Doğum	0,95 ± 0,97 (0-4)	0,67 ± 0,5 (0-1)	,380
Karın Çevresi	97,25 ± 11,56 (56-121)	101,33 ± 14,25 (79-122)	,302
Açlık Kan Şekeri	80,27 ± 13,67 (8-183)	84,22 ± 8,9 (73-97)	,391
1. Saat Kan Şekeri	125,68 ± 34,65 (55-252)	138,78 ± 50,2 (94-223)	,459
2. Saat Kan Şekeri	105,62 ± 27,89 (46-207)	131,44 ± 37,88 (89-172)	,076
Doğum Haftası	38,56 ± 1,15 (37-41)	39,11 ± 0,78 (38-40)	,159
Doğum Kilosu	3203,67 ± 411,7 (2180-4050)	4237,78 ± 201,36 (3910-4500)	<b>,000</b>
Gebelik Öncesi Kilo	62,31 ± 13,62 (42-120)	66,11 ± 17,55 (50-98)	,417
Gebelik Kilosu	69,19 ± 12,83 (50-133)	73,44 ± 20,01 (52-110)	,544
Kilo Persentil	10,29 ± 5,79 (0-32,39)	9,72 ± 3,53 (3,85-15,49)	,767
Gebelik Öncesi VKİ	24,15 ± 5,04 (15,8-46,9)	26,22 ± 5 (20,8-34,7)	,227
Gebelik VKİ	26,8 ± 4,66 (19,5-52)	29,15 ± 6 (21,9-39)	,142

GDM tanısı alan ve almayan gruplarla ilgili yapılan istatistiksel analizler, makrozomik fetüs tanısı alan ve almayan gruplar üzerinde de gerçekleştirildi. Yapılan “Bağımsız Gruplar t-testi”ne göre tanı alan ve almayan gruplar arasında yalnızca doğum kilosu değeri ortalamaları .05 düzeyinde anlamlı bulundu. Yeterli serbestlik derecesine ulaşamadığı için

makrozomik fetüs tanısı alan ve almayan gruplar arasında İhtimal Oranı Analizi yapılamamıştır. GDM tanısı almış ve GDM tanısı almamış gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu kilo ve karın çevresiyle ilişkili değerlerdeki farklılaşmaya paralel olarak, makrozomik fetüs tanısı almış kadınlarda BMI ölçümleri, kilo persentili, gebelik kilosu, gebelik öncesi kilosu ve karın çevresi ölçümleri makrozomik fetüs tanısı almamış kadınlardan yüksek olmasına rağmen örneklem yetersizliği sebebiyle aradaki farkın anlamlı düzeye ulaşamadığı görülmüştür.

Araştırmada kullanılan örneklemin homojen dağılmaması nedeniyle gebelik özellikleri ile tanı özellikleri arasındaki korelasyonu incelemek için Spearman korelasyon analizi tercih edilmiştir. Bu analizlere göre pek çok iki değişken arasında yüksek düzeyde güçlü korelasyonla karşılaşılmıştır. Kilo alımı ile gebelik öncesi VKİ arasında negatif yönlü, anlamlı bir ilişki ( $r = -0.646$ ,  $n=261$ ), karın çevresi ile gebelik öncesi VKİ arasında pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ( $r = 0.707$ ,  $n=261$ ) ve karın çevresi ile gebelik VKİ arasında pozitif yönlü, anlamlı bir ilişki ( $r = 0.752$ ,  $n=261$ ) bulunmuştur. Ayrıca kan şekeri ölçümleri ile karın çevresi arasında pozitif yönlü, anlamlı ilişkiler ( $r_1 = 0.351$ ,  $r_2 = 0.357$ ,  $r_3 = 0.384$ ) görülmüştür. Bu değişkenler arasında orta düzeyde güçlü korelasyon vardır. Benzer şekilde, kan şekeri ölçümleri ile gebelik öncesi VKİ ve gebelik VKİ değerleri arasında pozitif yönlü, anlamlı ilişkiler ( $r_1 = 0.323$ ,  $r_2 = 0.309$ ,  $r_3 = 0.365$ ,  $r_4 = 0.372$ ,  $r_5 = 0.366$ ,  $r_6 = 0.392$ ) görülmüştür. Bu değişkenler arasında da orta düzeyde güçlü korelasyon vardır. Makrozomi ile doğrudan ilişkili doğum kilosu ile kilo artışı ( $r = 0.365$ ), gebelik BMI ( $r = 0.135$ ) ve karın çevresi ( $r = 0.185$ ) ile de pozitif yönlü anlamlı ilişkiler vardır. Bu değişkenler arasında düşük düzeyde güçlü korelasyon vardır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin detayları Tablo 4'te verilmiştir.

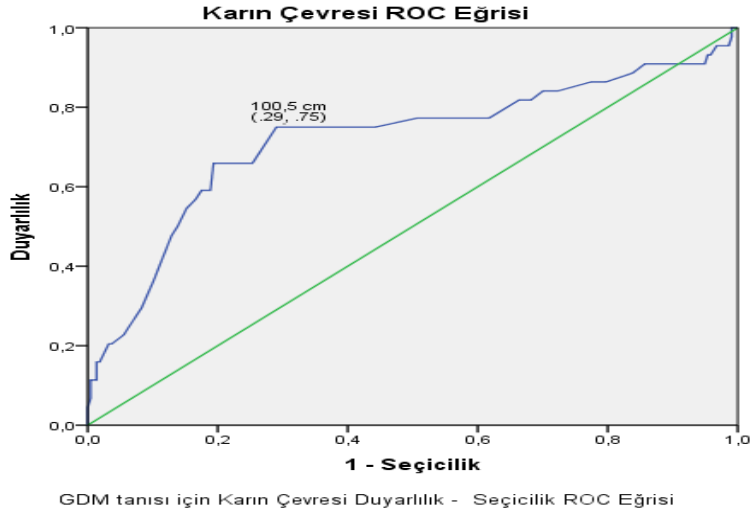
Tablo 10 Gebelik özellikleri ile tanı özellikleri arasındaki korelasyonlar

	Gebelik Öncesi VKİ	Kilo Persentil	Gebelikte VKİ	Karın Çevresi	Açlık Kan Şekeri	Birinci Saat Kan Şekeri	İkinci Saat Kan Şekeri
Kilo Persentil	-.646**	1.000	-.360**	-.278**	-.127*	-.037	-.195**
Gebelik Öncesi VKİ	1.000	-.646**	.925**	.707**	.323**	.309**	.365**
Gebelikte VKİ	.925**	-.360**	1.000	.752**	.372**	.366**	.392**
Karın Çevresi	.707**	-.278**	.752**	1.000	.351**	.357**	.384**
Açlık Kan Şekeri	.323**	-.127*	.372**	.351**	1.000	.312**	.292**
1. Saat Kan Şekeri	.309**	-.037	.366**	.357**	.312**	1.000	.655**
2. Saat Kan Şekeri	.365**	-.195**	.392**	.384**	.292**	.655**	1.000
Doğum Kilosu	.059	.140*	.135*	.185*	.022	.076	.061

\*\* .01 düzeyinde anlamlı

\* .05 düzeyinde anlamlı

Karın çevresinin ve VKİ değerlerinin (gebelik öncesi ve gebelik) GDM'yi ayırt etmede kullanılabilirliğinin test edilmesi için ROC eğrisi analizleri yapılmıştır (Şekil 2 ve Şekil 3). Karın çevresi için cut-off değeri 101 cm olarak belirlenmiştir ve karın çevresi ROC eğrisinin altındaki alan .72'dir ve GDM'yi ayırt etmede iyi olarak düşünülebilir. Bulunan cut-off değeri risk analizi yapılırken kullanılmıştır.



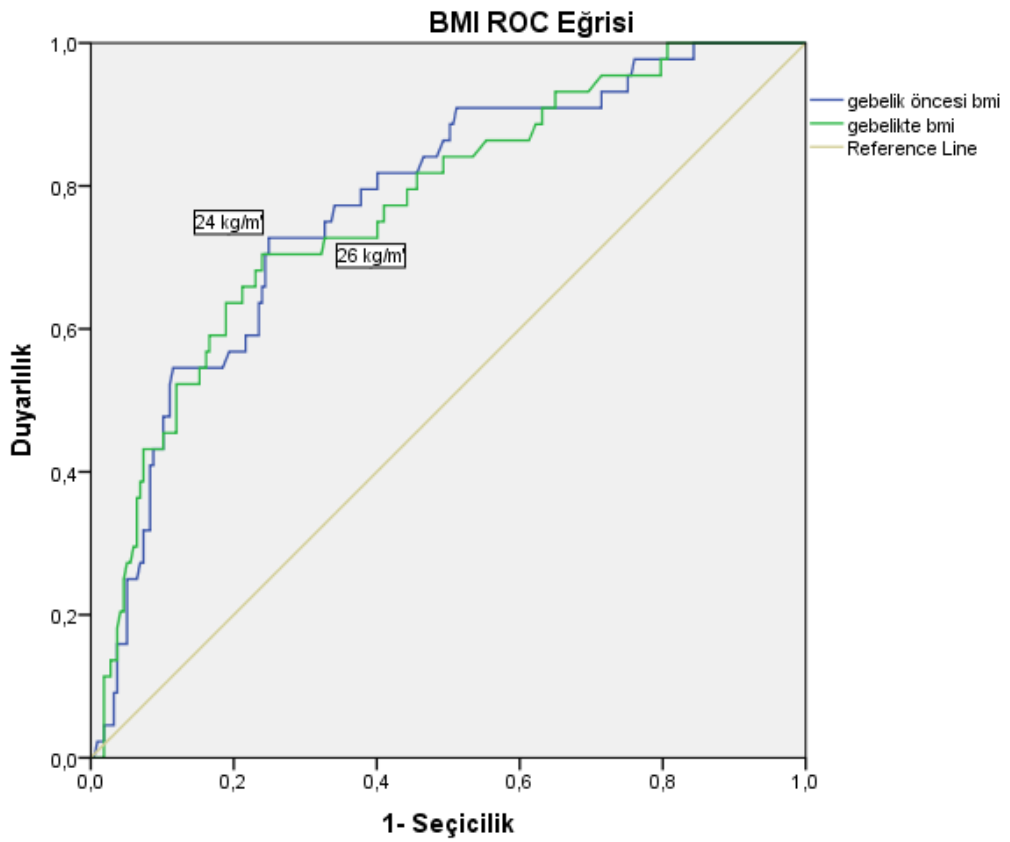
Şekil 2 GDM tanısı için Karın Çevresi Duyarlılık Seçicilik ROC Eğrisi

Karın çevresi  $\geq 101$  cm olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %75 iken seçiciliği %29 ile %44.2 arasında değişmektedir (Tablo 5).

Tablo 11 GDM'yi tahmin etmek için karın çevresi duyarlılık ve seçiciliği

KÇ $\geq$ (cm)	Duyarlılık	Seçicilik
92.5000	.818	.682
93.5000	.818	.664
94.5000	.773	.618
95.5000	.773	.562
96.5000	.773	.507
97.5000	.750	.442
98.5000	.750	.382
99.5000	.750	.346
100.5000	.750	.290
101.5000	.659	.253
102.5000	.659	.221

Gebelik Öncesi VKİ için cut-off değeri 24 kg/m<sup>2</sup> olarak, Gebelik VKİ için cut-off değeri 26 kg/m<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir Gebelik Öncesi VKİ ROC eğrisinin altındaki alan .78, Gebelik VKİ ROC eğrisinin altındaki alan .77'dir GDM'yi ayırt etmede iyi olarak düşünülebilir. Bulunan cut-off değeri risk analizi yapılırken kullanılmıştır.



Şekil 3 GDM tanısı için VKİ değerleri Duyarlılık Seçicilik ROC Eğrisi

Gebelik Öncesi VKİ  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %24.9 ile %32.7 arasında değişmektedir (Tablo 6).

Tablo 12 GDM'yi tahmin etmek için Gebelik Öncesi VKİ Duyarlılık ve Seçiciliği

VKİ (GÖ) $\geq$ (kg/m <sup>2</sup> )	Duyarlılık	Seçicilik
24.003	.750	.336
24.020	.750	.332
24.116	.750	.327
24.251	.727	.327
24.323	.727	.323
24.393	.727	.318
24.484	.727	.313
24.541	.727	.309
24.584	.727	.304
24.632	.727	.300
24.673	.727	.286
24.784	.727	.281
24.926	.727	.276
24.987	.727	.263
25.033	.727	.258
25.151	.727	.253
25.272	.727	.249
25.349	.705	.249
25.460	.705	.244

Gebelik VKİ  $\geq$  26 kg/m<sup>2</sup> olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %32.7 ile %40.1 arasında değişmektedir (Tablo 7).

Tablo 13 GDM'yi tahmin etmek için Gebelik VKİ Duyarlılık ve Seçiciliği

VKİ $\geq$ (kg/m <sup>2</sup> )	Duyarlılık	Seçicilik
26.260	.750	.410
26.322	.750	.406
26.374	.750	.401
26.424	.727	.401
26.466	.727	.396
26.524	.727	.392
26.591	.727	.373
26.629	.727	.364
26.739	.727	.359
26.868	.727	.355
26.976	.727	.350
27.054	.727	.346
27.088	.727	.341
27.232	.727	.327
27.376	.705	.323
27.421	.705	.318
27.453	.705	.313
27.474	.705	.304
27.516	.705	.300

ROC Eğrisi analizlerinden elde edilen cut-off değerleri kullanılarak katılımcı anneler Gebelik VKİ, Gebelik Öncesi VKİ ve Karın Çevresi değerlerine göre gruplandırılmış ve bu gruplar arasında GDM tanısı alma riski analizi yapılmıştır. Ki-kare testine göre de anlamlı çıkan analiz sonuçlarına göre; Gebelik VKİ değerinin 26 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu

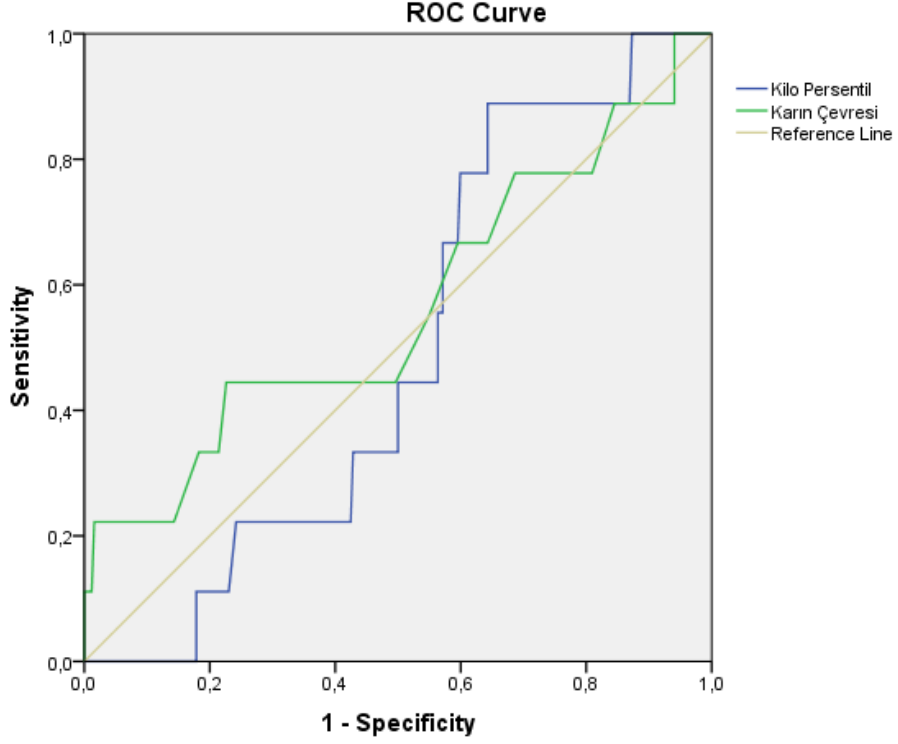
kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 4.71 kat, Gebelik Öncesi VKİ değerinin 24 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 5.92 kat, Karın Çevresi değerinin 101 cm'den büyük olduğu kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 7.33 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 14 BMI ve KÇ grup frekansları ve ihtimal oranları (GDM var - GDM yok)

	<u>GDM YOK (n=217)</u>		<u>GDM VAR (n=44)</u>		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Gebelik VKİ					<b>.000</b>
<26	126	92.6	10	7.4	
>=26	91	72.8	34	27.2	
Gebelik Öncesi VKİ					<b>.000</b>
<24	144	92.9	11	7.1	
>=24	73	68.9	33	31.1	
Karın Çevresi					<b>.000</b>
<101	154	93.3	11	6.7	
>=101	63	65.6	33	34.4	
	OR	Min.	Maks.		
Gebelik VKİ ≥ 26	4.71	2.21	10.02		
Gebelik Öncesi VKİ ≥ 24	5.92	2.83	12.38		
Karın Çevresi ≥ 101	7.33	3.49	15.41		

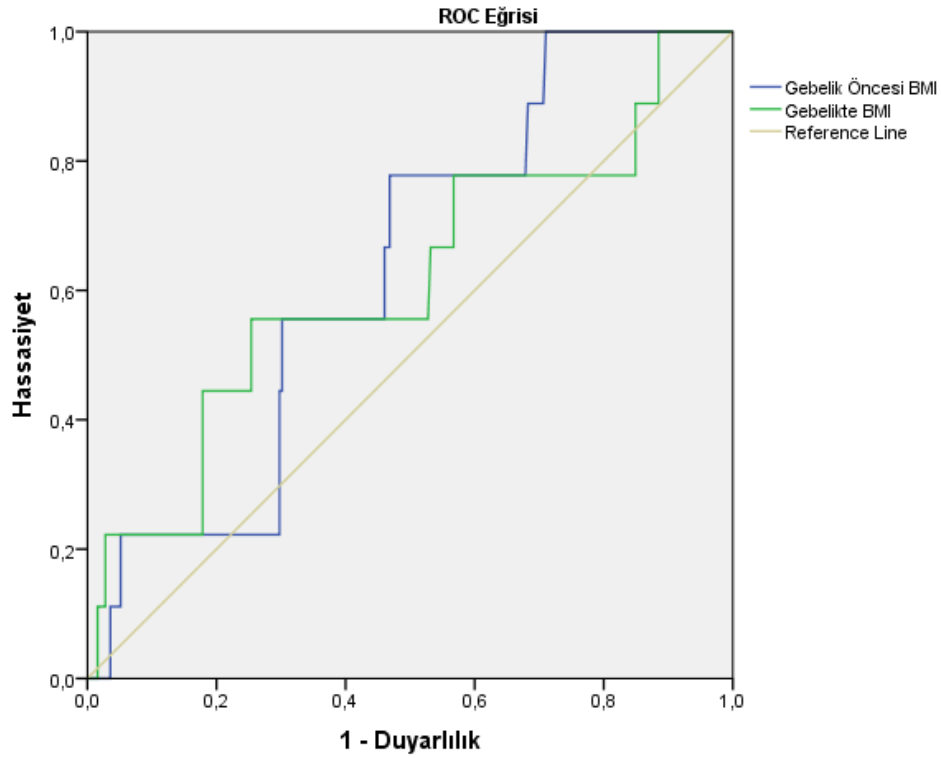
Karın çevresinin, kilo artış oranının ve VKİ değerlerinin (gebelik öncesi ve gebelik) Makrozomik Fetüs'ü ayırt etmede kullanılabilirliğinin test edilmesi için ROC eğrisi analizleri yapılmıştır (Şekil 4 ve Şekil 5). Karın çevresi ROC eğrisinin altındaki alan .56'dır ve GDM'yi ayırt etmede kullanılamaz. Kilo Persentil ROC eğrisinin altındaki alan .49'dur ve Makrozomik Fetüs'ü ayırt

etmede kullanılmaz. Gebelik Öncesi VKİ ROC eğrisinin altındaki alan .63'dur ve Makrozomik Fetüs'ü ayırt etmede kötü bir belirleyicidir. Gebelik VKİ ROC eğrisinin altındaki alan .61'dir ve Makrozomik Fetüs'ü ayırt etmede kötü bir belirleyicidir.



Makrozomik Fetüs'ü tahmin etmek için Kilo Persentil / Karın Çevresi ROC Eğrileri

Şekil 4 Makrozomik Fetüs tanısı için Kilo Persentil / Karın Çevresi ROC Eğrileri



Makrozomik Fetüs'ü tahmin etmek için BMI Değerleri ROC Eğrileri

Şekil 5 Makrozomik Fetüs tanısı için Gebelik Öncesi BMI / Gebelik VKİ ROC Eğrileri

ROC Eğrisi analizlerinin örneklem darlığı sebebiyle anlamsız çıkması sonucunda Makrozomik Fetüs tanısı koyabilmek için Gebelik Öncesi VKİ, Gebelik VKİ, Kilo Persentil ve Karın Çevresi değişkenleriyle ilgili bir cut-off değeri belirlenememiştir. Bu sebeple veriler gruplanamamış ve risk analizi yapılamamıştır. GDM tanısı için belirlenen cut-off değerleri kullanılarak gruplanan, kısıtlı sayıdaki Makrozomik Fetüs barındıran örnekleme ait dağılımla ilgili detaylar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 15 Katılımcıların Makrozomi Tanısına göre klinik ve gebelik özellikleri

	MAKROZOMİ YOK (n=252)		MAKROZOMİ VAR (n=9)	
	n	%	n	%
Gebelik VKİ				
<26	132	52.4	4	44.4
Gebelik Öncesi VKİ				
<24	151	59.9	4	44.4
>=24	101	40.1	5	55.6
Karın Çevresi				
<101	160	63.5	5	55.6
>=101	92	36.5	4	44.4
BMI Grup (GÖ)				
Zayıf	18	7.1	0	0
Normal Kilolu	151	59.9	4	44.4
Fazla Kilolu	49	19.4	3	33.3
Obez	34	13.5	2	22.2
GDM DURUM				
Yok	213	84.5	4	44.4
Var	39	15.5	5	55.6

## 5- TARTIŞMA

Diabetes mellitusun prevalansı giderek artmaktadır. Daha da endişe verici olan insidansının da hızla artmasıdır. 2050 yılı için yapılan hesaplamalara göre, %165 dolayındaki insidans artışı nedeni ile 2000 yılında

doğan kızların yaşam boyu DM riski %39, erkeklerin de %33 düzeyinde olacağı tahmin edilmektedir[94].

IDF (International Diabetes Federation) Diyabet Atlasına göre, 2010 itibarı ile Türkiye erişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %7,4'tür[95]. Dünya nüfus dağılımına göre standardize diyabet prevalansı %8,0 olarak hesaplanmıştır. TURDEP-II(Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi)'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür[96]. Tip-2 DM prevalans ve insidansındaki bu artış kaçınılmaz olarak GDM görülme sıklığını da arttırmaktadır. GDM olarak düşünülen olguların çoğu aslında daha önceden var olan ancak tanı konulamamış tip 2 DM olgularıdır[96].

ABD'de, ırksal farklılıklarla birlikte, GDM prevalansı %6-7 olarak tanımlanmaktadır[97]. Tüm toplumlarda prevalansı ortalama %2-25 arasında değişmektedir[2]. Ülkemizde yapılan GDM'le ilgili çalışmalar %1.2-7.9 arasında değişen prevalans değerleri vermektedir[98-100]. Bunlar arasında olgu sayısı en yüksek olan çalışmadan elde edilen GDM prevalansı %4.4'tür[101].

GDM tanısında, uluslararası ve ulusal kuruluşların tarama önerileri ve kriterleri arasındaki farklılıklar prevalansın belirlenmesini güçleştirmektedir. ACOG tüm gebelerin taranmasını önerirken, ADA düşük riskli grubun taranmasını gerek görmemektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı rutin 24-28. haftalarda glikoz taramasını önermektedir. Yüksek riskli grubun açlık plazma glikozu 100-125 mg/dL olan gebelere ilk vizitte OGTT önermektedir. Fakat OGTT için 75 gr-100 gr için net bir kriter belirtilmemektedir.

Metabolik sendrom koroner kalp hastalıkları ve diyabet için risk faktörleri barındıran bir kümedir ve santral obezite ile karakterizedir.[3] Metabolik sendromun parçalarından olan annenin gebelikte kilo alım oranı ve gebelik öncesi VKİ uzun zamandır GDM'yi öngörmek için kullanılıyordu.[102] Maternal karın çevresi ise yeni yeni kullanılmaya başlayan ve üzerinde bazı araştırmalar yapılan yeni bir belirteç.[103, 104]

Obezite ve onunla ilişkili medikal problemler sadece gelişmiş ülkelerde değil gelişmekte olan ülkelerde de en büyük problemlerden biri haline

gelmiştir.[105] Gebelikte obezite prevalansı son 20 yılda ikiye katlanmıştır ve gestasyonel diyabet, preeklampsi, fetal makrozomi, postterm doğum ve sezeryan doğum oranlarında artışa sebep olmaktadır. [106]

Obezite klinik olarak vücut kitle indeksi ile değerlendirilmektedir ancak gebelik süresince yağsız dokudan gerçekleşen kilo artışı kullanımını kısıtlamaktadır. Bu sebepten gebelik öncesi VKİ, gebelikteki kilo alım oranı ve anne karın çevresinin klinik kullanımını artmıştır.[107, 108]

GDM tanı kriterleri ve tarama stratejileri açısından tartışmalar ve farklı yaklaşımlar devam etmektedir. Çok sayıda ulusal ve uluslararası kuruluşların önerileri ve kriterleri arasında önemli ölçüde farklılıklar yerini korumaktadır. Hatta, aynı ülkenin farklı mesleki organizasyonlarının GDM konusundaki duruşları dahi farklılıklar göstermektedir (örn. ADA ve ACOG). Hastaların 100gr OGTT'ye uyum sağlayamamaları altın standart testin uygulanabilirliğini azaltmaktadır. Hastalar sıklıkla anormal 50gr GCT sonrası 100gr OGTT'yi tolere edememekte veya 3 saatlik testin yalnızca bir kısmını yaptırmayı kabul etmektedir. 100GR OGTT ve 75gr OGTT kıyaslandığında 75gr OGTT'nin duyarlılığın daha yüksek olması, ayrıca iki basamaklı tarama ve tanı algoritması, uygulanma şekli gereği, zaman alıcı ve zor olduğu için biz çalışmamızda 75gr OGTT tercih ettik.

Bizim çalışmamızda 261 gebeden 44 tanesi GDM tanısı almış ve GDM prevalansı %16.8 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan GDM ile ilgili çalışmalarla kıyaslandığında yüksek bir prevalans oranı izlenmiştir. Kullanmış olduğumuz ADA ve IADPSG kriterlerinin duyarlılığının Carpenter-Cousten kriterlerinden daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Literatürde öngörülen ortalama 3 misli artış bizim çalışmamızda da gerçekleşmiştir. [109, 110]

Birçok çalışmada gebelikte aşırı kilo alımı(özellikle erken gebelik haftalarında)[111] veya gebelik öncesi VKİ 'nin  $>30 \text{ kg/m}^2$  olması [112, 113] GDM ile ilişkili görülmüştür. Bizim çalışmamızda da GDM olan ve GDM olmayan gruplar arasında gebelik öncesi VKİ, gebelik VKİ 'i, gebelikte kilo alım oranı iki grup arasında GDM riskini anlamlı artıracak şekilde ilişkili görülmüştür. Bizim çalışmamızda gebelik öncesi VKİ  $\geq 24 \text{ kg/m}^2$  olduğu

durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %24.9 ile %32.7 arasında değişmektedir. Bununla beraber gebelik VKİ  $\geq 26$  kg/m<sup>2</sup> olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %32.7 ile %40.1 arasında değişmektedir. Gebelik VKİ değerinin 26 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 4.71 kat, gebelik öncesi VKİ değerinin 24 kg/m<sup>2</sup>'den büyük olduğu kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 5.92 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada gebelik öncesi ve gebelikteki VKİ'nin 25 kg/m<sup>2</sup> 'nin üstünde olması GDM ile ilişkili bulunmuş[3]. Elde edilen bu sonuçlar da daha önceki çalışmalarda olduğu gibi VKİ 'nin GDM'yi öngörmedeki etkisini doğrular niteliktedir[102, 114, 115]. Bazı araştırmacılar gebelik öncesi VKİ için sınır değer olarak 24.3 kg/m<sup>2</sup> alındığında duyarlılığı %75 iken seçiciliği %86 olarak bulmuştur, başka bir grup ise sınır değeri 23 kg/m<sup>2</sup> aldıklarında duyarlılığı %61 iken seçiciliği %54 olarak tespit etmişlerdir[114, 116]. Yine aynı çalışmada gebelik VKİ 'i için 26 kg/m<sup>2</sup> değeri sınır olarak alındığında obeziteye ilgili gebelik risklerinin arttığı görülmüştür. [114]

Bizim çalışmamızda 24-28 hafta arası kadınlarda karın çevresi  $\geq 101$  cm olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %75 iken seçiciliği %29 ile %44.2 arasında değişmektedir. Karın çevresi değerinin 101 cm'den büyük olduğu kadınlarda GDM tanısı alma riskinin 7.33 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada 20-24 hafta arası kadınlarda karın çevresi sınır değer olarak  $\geq 83$  alındığında GDM riskinin 4 kat arttığı görülmüş ancak duyarlılığı yüksek iken seçiciliği düşük görülmüştür. Karın çevresi sınır değeri 85.5-88.5 arasında alındığında ise duyarlılığı %87-41 aralığında seçiciliği %77.4-56.9 aralığında görülmüştür[3]. Güney Amerika'da yapılan bir başka çalışmada 20-28 hafta kadınlarda karın çevresi sınır değer olarak 82cm alındığında %63 duyarlılık ve %57 seçicilikte GDM, preeklampsi ve makrozomiye ön görebildiği ortaya konulmuştur[114]. Hindistan'da yapılan 106 hastalık bir çalışmada ilk trimesterde karın çevresi ölçümünün GDM öngörmedeki başarısı araştırıldığında 85.5 sınır değerinin %75duyarlılık ve %81.4 seçicilikte GDM'yi tespit edebildiği görülmüştür[116]. WHO tarafından 2008'de yayınlanan karın çevresi ve karın çevresi-kalça

çevresi oranı bildirgesinde etnik farklılıklara dikkat çekilmektedir. Özellikle Asya populasyonu, Avrupa ve Orta Asya ile kıyaslandığında daha düşük karın çevresi oranlarında daha yüksek metabolik riske sahip olduğu görülmüş. Bunun sebebi olarak da Avrupa toplumlarında abdominal yağlanma ve vücut ağırlıklarını göreceli olarak daha fazla olması ortaya atılmıştır. Avrupa toplumlarında erkekler için 94 cm ve kadınlar için 80 cm üzeri 1.5-2 kat yüksek metabolik riske sahip olduğu görülmüş. Asya populasyonlarında ise erkekler için 85 cm ve kadınlar için 80 cm sınır alındığında risk anlamlı olarak artmaktadır. Güney Amerika toplumlarında ise erkekler için 88-90 cm ve kadınlar için 83-84 cm üzeri metabolik sendrom ile ilişkili görülmüştür. Sonuç olarak Avrupa toplumlarında sınır değerler diğer toplumlara göre daha yüksek görülmüştür[117]. Bizim çalışmamızda da sınır değerler diğer toplumlarda yapılan çalışmalara kıyasla daha yüksek görülmüştür ancak daha sağlıklı bir yorum yapabilmek için daha geniş bir hasta grubuyla benzer çalışmalar yapılmalıdır.

Gestasyonel diyabet fetal makrozomi ile ilişkilendirilmektedir. Daha önce yapılan randomize çalışmalar maternal hipergliseminin makrozomik ve LGA bebek riskini artırdığını göstermişlerdir[118, 119]. Yapılan bir çalışmaya göre makrozomik doğum yapan kadınların (>90 persantil) %40'ı obez(>29 kg/m<sup>2</sup>) idi[116]. Yine yapılan bazı çalışmalarda gebelik öncesi VKİ ve gebelikte alınan kilo miktarının makrozomik fetus ile ilişkili olduğu bulunmuştur[120, 121]. Bizim yaptığımız çalışmada 261 kadından 9 tanesinde makrozomi tespit edildi fakat makrozomik fetüs tanısı almış grupta VKİ ölçümleri, kilo persentili, gebelik kilosu, gebelik öncesi kilosu ve karın çevresi ölçümleri makrozomik fetüs tanısı almamış gruptan yüksek olmasına rağmen örneklem yetersizliği sebebiyle aradaki farkın anlamlı düzeye ulaşmadığı görüldü. İlerleyen dönemde benzer çalışmanın daha geniş hasta grubu ile yapılması önerilir.

## 6- SONUÇ

Dünya genelinde giderek yaygınlaşan obezite DM'un prevalansının da artmasına neden olmaktadır. Fizyopatolojik gelişim mekanizması anlamında aynı hastalığın iki farklı dönemi veya aşaması gibi ele alınan tip 2 DM ve GDM tarama stratejileri açısından tartışmalar ve farklı yaklaşımlar devam etmektedir.

75gr OGTT sonuçlarına baktığımızda 261 gebeden 44'ünde GDM tespit edilmiş ve 9'nda makrozomik doğum gerçekleşmiştir.

Analiz sonuçlarına göre literatürle uyumlu olarak yaş, gebelik sayısı, karın çevresi, gebelik öncesi kilo, gebelik kilosu, gebelikteki kilo alım yüzdesi, gebelik öncesi VKİ ve gebelik VKİ değerlerinin ortalamaları GDM tanısı alan grupta, GDM tanısı almayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ortalama karın çevresi analizlerine göre, GDM tanısı almamış kadınların karın çevresi ölçümleri ( $96.07 \pm 10.64$ ), GDM tanısı almış kadınların karın çevresi ölçümlerinden ( $103.91 \pm 14.13$ ) anlamlı düzeyde düşüktür.

Karın çevresi  $\geq 101$  cm olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %75 iken seçiciliği %29 ile %44.2 arasında değişmektedir. Gebelik Öncesi VKİ  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %24.9 ile %32.7 arasında değişmektedir. Gebelik VKİ  $\geq 26$  kg/m<sup>2</sup> olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %72.7 iken seçiciliği %32.7 ile %40.1 arasında değişmektedir.

Makrozomi için örneklem yetersizliği sebebiyle gruplar arasındaki farkın anlamlı düzeye ulaşamadığı görüldü. İlerleyen dönemde benzer çalışmanın daha geniş hasta grubu ile yapılması önerilir.

Sonuç olarak gebelik öncesi ve gebelikteki VKİ, gebelikteki kilo alım oranı ve karın çevresi GDM gelişimini erken ön görmemizi sağlayabilecek tarama araçlarıdır ve klinikte kullanılması uygundur. Fakat fetal makrozomiyi öngörmeleri açısından daha geniş hasta grubu ile benzer çalışmalar yapılmalıdır.

## ÖZET

### MATERNAL KARIN ÇEVRESİ, GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS VE MAKROZOMİK FETUS ARASINDAKİ İLİŞKİ, MATERNAL KARIN ÇEVRESİNİN GDM VARLIĞINI ÖNGÖRMEDEKİ ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

**AMAÇ:** Maternal karın çevresinin GDM'yi öngörmedeki etkisi. GDM, maternal karın çevresi ve makrozomik fetuslar arasındaki ilişkinin görülmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** T.C. S.B. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine Mart 2015- Haziran 2015 tarihleri arasında antenatal takip sırasında detaylı medikal ve aile öyküleri alınan gebelere 75gr OGTT yapılarak ve karın çevreleri ölçüldü. Gebelik öncesi BMI, mevcut VKİ 'leri hesaplandı ve bebeklerin doğum ağırlıklarıyla birlikte değerlendirildi. Retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanan çalışmada 75gr OGTT ile GDM tanısı alan hastalar çalışma grubunu oluştururken, 75 gr OGTT'si normal gelen gebeler kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 261 gebenin 44'ünde ADA kriterlerine göre 75gr OGTT ile GDM tespit edilmiş ve 9'nda makrozomik doğum gerçekleşmiştir 217 gebede OGTT normal sonuçlanmıştır. Bu hastalar karşılaştırıldığında, GDM grubunda anlamlı olarak maternal karın çevresi yüksek bulunmuştur. Yapılan ROC analizi ile karın çevresi  $\geq 101$  cm olduğu durumda GDM'yi tahmin etme duyarlılığı %75 iken seçiciliği %29 ile %42 arasında bulunmuştur. Fakat makrozomik doğum sayısı yetersiz olduğu için makrozomi ve karın çevresi arasındaki ilişkiyle ilgili anlamlı sonuç ortaya çıkmamıştır.

**Sonuçlar:** GDM'yi öngörmeye maternal karın çevresinden faydalanılabilir. Makrozomiyi öngörebilmek içinse daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** gestasyonel diabetes mellitus, makrozomi, maternal karın çevresi, vücut kitle indeksi, oral glikoz tolerans testi

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN MATERNAL ABDOMINAL CIRCUMFERENCE, GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND MACROSOMIC FETUS, RETROSPECTIVE EVALUATION OF EFFECTS OF MATERNAL ABDOMINAL CIRCUMFERENCE IN THE PREDICTION OF GDM EXISTENCE

**Objective:** The purpose of this study is to evaluate the ability of maternal abdominal circumference to predict GDM and to identify the relationship between maternal abdominal circumference, GDM and macrosomic fetuses.

**Materials and Methods:** This study was a retrospective case-control study. 75 g OGTT at 24-28 gestational weeks was performed to women who presented for follow-up of their pregnancy at the department of MoH Obstetrics of Etlik Zübeyde Hanım Training and Research Hospital between March 2015 and June 2015 were included in this study. The detailed medical and family history, pre-pregnancy and current BMIs and maternal abdominal circumference were recorded at the first antenatal visit. Women diagnosed with GDM based on abnormal screening test results of 75 g OGTT were included study group and control group consisted of women with normal screening result of 75 g OGTT.

**Results :** Of the 261 enrolled in this study, 44 were diagnosed with GDM by using abnormal screening test results of 75 g OGTT based on ADA diagnostic criterias. 217 women had normal screening results. When compared to women with normal screening test results, maternal abdominal circumference was significantly higher in GDM group. We analyzed the cut-off value of maternal abdominal circumference by using the ROC curve to predict GDM. A result of  $\geq 101$  cm was considered the cut-off value of maternal abdominal circumference to predict GDM (AUC = 0.72 ; 95% CI 0.62-0.82 ; sensitivity 75% and specificity 29-42%). 9 women had macrosomic infant. We did not found a significant relationship between

maternal abdominal circumference and macrosomia. It may result from the relative small sample size of macrosomic cases.

**Conclusion :** Maternal abdominal circumference could be useful marker to predict GDM. However, further studies are need to be designed to demonstrate the ability of maternal abdominal circumference for prediction of macrosomia.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, macrosomia, maternal abdominal circumference, body mass index, oral glucose tolerance test.

#### KAYNAKLAR

1. Gunderson, E.P., et al., *Longitudinal Study of Prepregnancy Cardiometabolic Risk Factors and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus The CARDIA Study*. American journal of epidemiology, 2010. 172(10): p. 1131-1143.
2. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. New England Journal of Medicine, 2005. 352(24): p. 2477-2486.
3. Bolognani, C.V., et al., *Waist circumference in predicting gestational diabetes mellitus*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. 27(9): p. 943-948.
4. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 137. Gestational diabetes mellitus*. Obstetrics and gynecology, 2013. 122: p. 406.
5. Sheffield, J., et al., *Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis*. Soc Gyn Inv, 1999. 6: p. 6A.
6. Dornhorst, A., et al., *High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups*. Diabetic Medicine, 1992. 9(9): p. 820-825.
7. Callahan, S.T. and M.J. Mansfield, *Type 2 diabetes mellitus in adolescents*. Current Opinion in Pediatrics, 2000. 12(4): p. 310-315.
8. Kitagawa, T., et al., *Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat*. Clinical Pediatrics, 1998. 37(2): p. 111-115.
9. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. Jama, 1997. 278(13): p. 1078-1083.
10. Danilenko-Dixon, D.R., et al., *Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes*

- Association recommendations*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 181(4): p. 798-802.
11. Kim, C., et al., *Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus*. American journal of public health, 2006. 96(9): p. 1643.
  12. Crovetto, F., et al., *A role for mitochondria in gestational diabetes mellitus?* Gynecological Endocrinology, 2013. 29(3): p. 259-262.
  13. Kitzmiller, J.L., L. Dang-Kilduff, and M.M. Taslimi, *Gestational Diabetes After Delivery Short-term management and long-term risks*. Diabetes Care, 2007. 30(Supplement 2): p. S225-S235.
  14. Duran, A., et al., *Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study*. Diabetes Care, 2014. 37(9): p. 2442-2450.
  15. Hedderson, M.M., et al., *Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia*. Obstetrics & Gynecology, 2006. 108(5): p. 1153-1161.
  16. Ogden, C.L., et al., *Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004*. Jama, 2006. 295(13): p. 1549-1555.
  17. Bradley, P.J., *Conditions recalled to have been associated with weight gain in adulthood*. Appetite, 1985. 6(3): p. 235-241.
  18. Gunderson, E.P. and B. Abrams, *Epidemiology of gestational weight gain and body weight changes after pregnancy*. Epidemiologic reviews, 1999. 21(2): p. 261-275.
  19. Gunderson, E.P., B. Abrams, and S. Selvin, *The relative importance of gestational gain and maternal characteristics associated with the risk of becoming overweight after pregnancy*. International journal of obesity, 2000. 24(12): p. 1660-1668.
  20. Bianco, A.T., et al., *Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman*. Obstetrics & Gynecology, 1998. 91(1): p. 97-102.
  21. Group, H.S.C.R., *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study associations with neonatal anthropometrics*. Diabetes, 2009. 58(2): p. 453-459.
  22. Thorpe, L.E., et al., *Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001*. American journal of public health, 2005. 95(9): p. 1536-1539.
  23. Panel, I.C., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes care, 2010. 33(3): p. 676-682.
  24. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin no. 137: gestational diabetes*. Obstet Gynecol, 2013. 122: p. 406-16.
  25. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2010. 33(Supplement 1): p. S62-S69.
  26. Practice, C.o.O., *Practice bulletin no. 137: gestational diabetes mellitus*. Obstet Gynecol, 2013. 122: p. 406-416.

27. Carpenter, M.W. and D.R. Coustan, *Criteria for screening tests for gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol, 1982. 144(7): p. 768-73.
28. Coustan, D.R., et al., *Should the fifty-gram, one-hour plasma glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state?* American journal of obstetrics and gynecology, 1986. 154(5): p. 1031-1035.
29. Getahun, D., et al., *Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. 198(5): p. 525. e1-525. e5.
30. Alberti, K.G.M., P. Zimmet, and J. Shaw, *International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention*. Diabetic Medicine, 2007. 24(5): p. 451-463.
31. Haas, L., et al., *National standards for diabetes self-management education and support*. Diabetes care, 2013. 36(Supplement 1): p. S100-S108.
32. Hoffman, L., et al., *The Australasian Diabetes in Pregnancy Society*. Medical Journal of Australia, 1998. 169(2): p. 93-99.
33. Wherrett, D., et al., *Canadian diabetes association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada: type 1 diabetes in children and adolescents*. Can J Diab, 2013. 37.
34. Lind, T. and P.R. Phillips, *Influence of pregnancy on the 75-g OGTT: a prospective multicenter study*. Diabetes, 1991. 40(Supplement 2): p. 8-13.
35. Alberti, K.G.M.M. and P.f. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation*. Diabetic medicine, 1998. 15(7): p. 539-553.
36. Agarwal, M., *Evolution of screening and diagnostic criteria for GDM worldwide*, in *Gestational Diabetes During and After Pregnancy*. 2010, Springer. p. 35-49.
37. Cheng, L.C. and Y.M. Salmon, *Are the WHO (1980) criteria for the 75 g oral glucose tolerance test appropriate for pregnant women?* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1993. 100(7): p. 645-648.
38. Weiss, P.A., et al., *Toward universal criteria for gestational diabetes: relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations*. American journal of obstetrics and gynecology, 1998. 178(4): p. 830-835.
39. Jensen, D.M., et al., *Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women*. Diabetic medicine, 2003. 20(1): p. 51-57.
40. O'SULLIVAN, J.B. and C.M. Mahan, *Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy*. Diabetes, 1964. 13: p. 278.
41. Öztürk, F.Y. and Y. Altuntaş, *Gestasyonel diabetes mellitus*. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2015. 49: p. 1-10.

42. Herrera, E., et al., *Intermediary metabolism in pregnancy: first theme of the Freinkel era*. Diabetes, 1991. 40(Supplement 2): p. 83-88.
43. Voldner, N., et al., *Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2010. 23(1): p. 74-81.
44. PUAVILAI, G., et al., *Insulin Receptors and Insulin Resistance in Human Pregnancy: Evidence for a Postreceptor Defect in Insulin Action\**. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1982. 54(2): p. 247-253.
45. Atkinson, M., et al., *Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus?* Diabetes, 1986. 35(8): p. 894-898.
46. Janzen, C., J.S. Greenspoon, and S.M. Palmer, *Diabetes mellitus and pregnancy*. Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, 2003: p. 326-338.
47. Freinkel, N., *Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny*. Diabetes, 1980. 29(12): p. 1023-1035.
48. Hiden, U., et al., *Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies*. Journal of anatomy, 2009. 215(1): p. 60-68.
49. Hiden, U., et al., *Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy*. Diabetologia, 2006. 49(1): p. 123-131.
50. Takayama-Hasumi, S., et al., *Insulin-receptor kinase is enhanced in placentas from non-insulin-dependent diabetic women with large-for-gestational-age babies*. Diabetes research and clinical practice, 1994. 22(2): p. 107-116.
51. Wright, A., et al., *Spontaneous abortion and diabetes mellitus*. Postgraduate medical journal, 1983. 59(691): p. 295-298.
52. Temple, R., et al., *Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study*. Bmj, 2002. 325(7375): p. 1275-1276.
53. Lashen, H., K. Fear, and D. Sturdee, *Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study*. Human reproduction, 2004. 19(7): p. 1644-1646.
54. Eriksson, U., *Congenital malformations in diabetic animal models--a review*. Diabetes research (Edinburgh, Scotland), 1984. 1(2): p. 57.
55. Kucera, J., *Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women*. The Journal of reproductive medicine, 1971. 7(2): p. 73.
56. Mills, J.L., L. Baker, and A.S. Goldman, *Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: implications for treatment*. Diabetes, 1979. 28(4): p. 292-293.
57. Mills, J.L., *Malformations in infants of diabetic mothers*. Teratology, 1982. 25(3): p. 385-394.
58. Miller, E., et al., *Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers*. New England Journal of Medicine, 1981. 304(22): p. 1331-1334.

59. Guerin, A., R. Nisenbaum, and J.G. Ray, *Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes*. *Diabetes care*, 2007. 30(7): p. 1920-1925.
60. Group, D.C.C.T.R., *Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1996. 174(4): p. 1343-1353.
61. Piper, K., et al., *Beta cell differentiation during early human pancreas development*. *Journal of Endocrinology*, 2004. 181(1): p. 11-23.
62. Schwartz, R., et al., *Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother*. *Diabetes care*, 1994. 17(7): p. 640-648.
63. Carpenter, M.W., et al., *Amniotic Fluid Insulin at 14–20 Weeks' Gestation Association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia*. *Diabetes Care*, 2001. 24(7): p. 1259-1263.
64. Veening, M.A., et al.,  *$\beta$ -Cell Capacity and Insulin Sensitivity in Prepubertal Children Born Small for Gestational Age Influence of Body Size During Childhood*. *Diabetes*, 2003. 52(7): p. 1756-1760.
65. Simmons, R.A., *Developmental Origins of  $\beta$ -Cell Failure in Type 2 Diabetes: The Role of Epigenetic Mechanisms*. *Pediatric research*, 2007. 61: p. 64R-67R.
66. Verhaeghe, J., R. van Bree, and E. Van Herck, *Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better?* *Metabolism*, 2006. 55(3): p. 339-344.
67. Hay, W.W., *The role of placental-fetal interaction in fetal nutrition*. *Semin Perinatol*, 1991. 15(6): p. 424-433.
68. BOYD, M.E., R.H. Usher, and F.H. McLEAN, *Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management*. *Obstetrics & Gynecology*, 1983. 61(6): p. 715-722.
69. Spellacy, W., et al., *Macrosomia-maternal characteristics and infant complications*. *Obstetrics & Gynecology*, 1985. 66(2): p. 158-161.
70. Verhaeghe, J., et al., *C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1993. 169(1): p. 89-97.
71. Metzger, B.E., *Biphasic Effects of Maternal Metabolism on Fetal Growth; Quintessential Expression of Fuel-Mediated Teratogenesis*. *Diabetes*, 1991. 40(Supplement 2): p. 99-105.
72. Buchanan, T.A., et al., *Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes*. *Diabetes care*, 1994. 17(4): p. 275-283.
73. Lauszus, F., P. Grøn, and J. Klebe, *Pregnancies complicated by diabetic proliferative retinopathy*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 1998. 77(8): p. 814-818.
74. Rey, E., C. Attié, and A. Bonin, *The effects of first-trimester diabetes control on the incidence of macrosomia*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1999. 181(1): p. 202-206.
75. Teramo, K., et al., *High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity*

- in type 1 diabetic pregnancies*. Diabetologia, 2004. 47(10): p. 1695-1703.
76. Hawthorne, G., et al., *Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994*. Bmj, 1997. 315(7103): p. 279-281.
  77. Milley, J.R. and J.S. Papacostas, *Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hindquarters*. Diabetes, 1989. 38(5): p. 597-603.
  78. Bradley, R., J. Brudenell, and K. Nicolaides, *Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus*. Diabetic medicine, 1991. 8(5): p. 464-468.
  79. de Bernabé, J.V., et al., *Risk factors for low birth weight: a review*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004. 116(1): p. 3-15.
  80. LASKER, J.N., et al., *Assessment of risk factors for low birth weight deliveries*. Health care for women international, 2005. 26(3): p. 262-280.
  81. IOM NRC, R.K. and A. Yaktine, *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington: The National Academies, 2009.
  82. Kramer, M.S., *Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis*. Bulletin of the World Health Organization, 1987. 65(5): p. 663.
  83. Murakami, M., et al., *Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese*. Archives of gynecology and obstetrics, 2005. 271(4): p. 311-315.
  84. Yunis, K.A., et al., *Risk factors for term or near-term fetal growth restriction in the absence of maternal complications*. American journal of perinatology, 2004. 21(4): p. 227-234.
  85. Muscati, S., K. Gray-Donald, and K. Koski, *Timing of weight gain during pregnancy: promoting fetal growth and minimizing maternal weight retention*. International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity, 1996. 20(6): p. 526-532.
  86. Berard, J., et al., *Fetal macrosomia: risk factors and outcome: a study of the outcome concerning 100 cases > 4500 g*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 1998. 77(1): p. 51-59.
  87. Abramowicz, J.S., et al., *Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com© 2013 UpToDate®*. 2013.
  88. Henriksen, T., *The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2008. 87(2): p. 134-145.
  89. Denny, M.C. and F. Dunne, *Macrosomia: defining the problem worldwide*. The Lancet, 2013. 381(9865): p. 435-436.
  90. Acar, K., *Fetal makrozomi*. Perinatoloji Dergisi, 1993. 1: p. 95-100.

91. Chauhan, S.P., et al., *Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review*. American journal of obstetrics and gynecology, 2005. 193(2): p. 332-346.
92. Koyanagi, A., et al., *Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey*. The Lancet, 2013. 381(9865): p. 476-483.
93. Black, M.H., et al., *The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth*. Diabetes Care, 2013. 36(1): p. 56-62.
94. Cunningham, F.G., et al., *Prenatal care*. Williams Obstetrics. 23rd ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2010: p. 189-214.
95. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes care, 2004. 27(5): p. 1047-1053.
96. Satman, İ. and T.Ç. Grubu, *TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar*, 32. TEMH Kongresi, 2010. 13: p. 17.
97. Spaight, C., et al., *Gestational Diabetes Mellitus*. 2016.
98. Tanir, H., et al., *A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey*. Clinical and experimental obstetrics & gynecology, 2004. 32(4): p. 241-244.
99. Erem, C., et al., *Screening for gestational diabetes mellitus in northeastern Turkey (Trabzon City)*. European journal of epidemiology, 2003. 18(1): p. 39-43.
100. Cok, T., E. Tarim, and T. Bagis, *Isolated abnormal value during the 3-hour glucose tolerance test: which value is associated with macrosomia?* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2011. 24(8): p. 1039-1041.
101. Karcaaltincaba, D., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 106(3): p. 246-249.
102. Negrato, C.A., et al., *Mild gestational hyperglycaemia as a risk factor for metabolic syndrome in pregnancy and adverse perinatal outcomes*. Diabetes/metabolism research and reviews, 2008. 24(4): p. 324-330.
103. Saúde, O.M.d., *Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global*. 2004: Editora Roca.
104. Göbl, C.S., et al., *Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus*. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(1): p. 71-78.
105. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
106. Johnson, J.W., J.A. Longmate, and B. Frentzen, *Excessive maternal weight and pregnancy outcome*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(2): p. 353-372.

107. Nucci, L.B., et al., *Nutritional status of pregnant women: prevalence and associated pregnancy outcomes*. Revista de Saúde Pública, 2001. 35(6): p. 502-507.
108. Panel, N.O.E.I.E., *Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. 1998.
109. Landon, M.B. and S.G. Gabbe, *Gestational diabetes mellitus*. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(6): p. 1379-1393.
110. Oliveira, D., J. Pereira, and R. Fernandes, *Metabolic alterations in pregnant women: gestational diabetes*. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2012. 25(9-10): p. 835-842.
111. Herring, S.J., et al., *Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia*. American journal of obstetrics and gynecology, 2009. 201(1): p. 61. e1-61. e7.
112. Shirazian, N., et al., *Screening for gestational diabetes: usefulness of clinical risk factors*. Archives of gynecology and obstetrics, 2009. 280(6): p. 933-937.
113. Tovar, A., et al., *The impact of gestational weight gain and diet on abnormal glucose tolerance during pregnancy in Hispanic women*. Maternal and child health journal, 2009. 13(4): p. 520-530.
114. Wendland, E.M., et al., *Waist circumference in the prediction of obesity-related adverse pregnancy outcomes*. Cadernos de Saúde Pública, 2007. 23(2): p. 391-398.
115. Sgarbosa, F., et al., *Changes in apoptosis and Bcl-2 expression in human hyperglycemic, term placental trophoblast*. Diabetes research and clinical practice, 2006. 73(2): p. 143-149.
116. Madhavan, A., R. Beena Kumari, and M.G. Sanal, *A pilot study on the usefulness of body mass index and waist hip ratio as a predictive tool for gestational diabetes in Asian Indians*. Gynecological Endocrinology, 2008. 24(12): p. 701-707.
117. Consultation, W.E., *Waist circumference and waist-hip ratio*. 2011.
118. Garner, P., et al., *A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1997. 177(1): p. 190-195.
119. Catalano, P.M., et al., *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes*. Diabetes care, 2012. 35(4): p. 780-786.
120. Frederick, I.O., et al., *Pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain, and other maternal characteristics in relation to infant birth weight*. Maternal and child health journal, 2008. 12(5): p. 557-567.
121. Hinkle, S.N., A.J. Sharma, and P.M. Dietz, *Gestational weight gain in obese mothers and associations with fetal growth*. The American journal of clinical nutrition, 2010. 92(3): p. 644-651.