

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĐI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ.DR. DENİZ CAN ÖZTEKİN
TEZ DANIŐMANI: OP.DR.EBRU ŞAHİN GÜLEĐ

**50 GR OGTT SONUCU NEGATİF ÇIKANLAR İLE 50 GR OGTT SONUCU POZİTİF
ÇIKIP 100 GR GTT SONUCU NEGATİF ÇIKAN GEBELERDE KORDON KANI IGF-1 ,
C PEPTİD, İNSÜLİN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.EMRE MERTER MART

İZMİR-2017

İÇİNDEKİLER

İthaf.....	3
Kısaltmalar.....	4
Önsöz.....	5
Özet.....	6
Giriş ve Amaç.....	8
Genel Bilgiler.....	9
Gereç ve Yöntem.....	44
Bulgular.....	46
Tartışma.....	54
Sonuç.....	56
Kaynaklar.....	57

1. İTHAF

Canım Ailem ve Biricik Eşim'e...



2.KISALTMALAR

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

DM: Diyabetes Mellitus

PGDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

ADA: American Diabetes Association (Amerika Diyabet Cemiyeti)

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü)

NDDG: National Diabetes Data Group (Ulusal Diyabet Veri Grubu)

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji)

DCTT: Diabetes Control and Complications Trial Research Group (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

HbA1c: Glukolize hemoglobin

LGA: Large for Gestational Age (Gebelik haftasına göre fazla doğum ağırlığı)

SGA: Small for Gestational Age (Gebelik haftasına göre az doğum ağırlığı)

RDS: Respiratory distress syndrom (Solunum sıkıntısı sendromu)

HPL: Human plasental laktojen

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)

VLDL: Very Low Density Lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

HCS: Human koryonik somatomotropini)

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

PGI2: Prostatiklin

IUGR: Intrauterine growth restriction (rahim içi gelişme geriliği)

VKİ: Vücut kitle indeksi

3. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince; gerek bir hoca olarak cerrahi becerilerimi kazanmamı sağlayan , gerekse de bir abi olarak her alanda yanımda olan Doç.Dr. İbrahim Egemen Ertaş'a; engin mesleki tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen Op. Dr. Şivekar Tınar'a ; beraber çalıştığım ilk günden bu yana yanında olmaktan büyük fayda sağladığım ve zevk aldığım Doç.Dr.Deniz Can Öztekin'e ; eğitimimde büyük katkısı olan 3.klinik uzman hekimleri Op.Dr. Azra Arıcı Yurtkul'a,Doç.Dr. İbrahim uyar'a ,Op.Dr. Nesin Apaydın'a, Op.Dr.Göksel Kanmaz'a; tez sürecim boyunca yardımlarını esirgemeyen Op.Dr. Ebru Şahin Güleç'e; ve değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Özeren'e; Doç.Dr.Muzaffer Sancı'ya ve her problemimizde çözüm kapımız olan eğitim koordinatörümüz Doç.Dr.Cüneyt Eftal Taner'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan hekim arkadaşlarıma, 3. klinik hemşire ve personeline, bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama, güzel kardeşime ve her konuda bana destek olan sevgili eşime, Sonsuz teşekkürler...

4.ÖZET

AMAÇ

Çalışmamızda amacımız 50 gr oral glukoz tarama testinde plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl altında çıkan gebeler ile , 140 mg/dl üzerinde çıkan ve 100 gr OGTT değerleri normal çıkan gebelerin kordon kanında IGF-1, C-Peptid ve İnsülin değerlerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ YÖNTEM

Çalışmamıza , 50 gr ogtt yaptığımız 80 gebe dahil edildi. 50 gr ogtt sonucu 140 mg/dl nin altında gelen 40 gebe kontrol grubu , 50 gr ogtt sonucu 140 mg/dl nin üstünde gelip 100 gr ogtt sonucu normal gelen 40 gebe çalışma grubu olarak alındı. Her iki gruptan da sezaryen esnasında bebek çıktıktan sonra umbilikal korddan biyokimya tüpüne kan alınarak insülin, c peptid ve IGF 1 düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR

İnsülin ortalama, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 40.3 ± 19.6 ve 50 gr OGTT $<$ 140 grubunda 9.7 ± 7.5 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun İnsülin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

C-Peptit ortalama, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 10.0 ± 3.2 ve 50 gr OGTT $<$ 140 grubunda 4.0 ± 2.2 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun C-Peptit ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

IGF-1, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 14 (%35) hastada düşükken, 26 (%65) hastada yüksekti ve 50 gr OGTT $<$ 140 grubunda 32 (%80) düşükken, 8 (%20) hastada yüksekti. İncelenen iki grupta IGF-1 yüksekliği açısından farklılık saptandı ($p<0.001$)

SONUÇ

50 gr OGTT sonucu negatif gelen gebelerle , 50 gr OGTT sonucu pozitif gelip 100 gr OGTT sonucu negatif gelen gebeler arasında insülin, c peptid ve IGF 1

düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptandı. Bu yüzden 100 gr OGTT sonucu negatif gelse dahi olası maternal ve fetal komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.



50 GR OGTT SONUCU NEGATİF ÇIKANLAR İLE 50 GR OGTT SONUCU POZİTİF ÇIKIP 100 GR GTT SONUCU NEGATİF ÇIKAN GEBELERDE KORDON KANI IGF-1 , C PEPTİD, İNSÜLİN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ilk olarak gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur.(1) GDM prevalansı değişik ülke ve etnik gruplar için farklılık göstermekte %1-14 arasında değişmektedir. (2, 3) Türkiye’de değişik yörelerde yapılan çalışmalarda, GDM prevalansının % 3-8 arasında değiştiği saptanmıştır (4). Diyabete bağlı maternal mortalite ve morbidite %30 ve prenatal mortalite %90 oranlarında iken, insülinin klinik kullanıma başlamasından sonra maternal mortalite nondiyabetik gebeler seviyesine düşmüş ve prenatal mortalitede %5’e oranlara kadar inmiştir.(4, 5)

Gebelikte görülen diabetin %90’ına yakın bir kısmı gestasyonel diabetes mellitustur. Böylesine sık görülmesi, gebelikte, diğer diabet tiplerine göre daha fazla rastlanması ve perinatal morbiditeyi ve mortaliteyi önemli derecede etkileyebilmesi nedeniyle gestasyonel diabet önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. GDM’a bağlı olarak polihidramnios, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm eylem, pyelonefrit, makrozomik fetus ve bununla ilişkili doğum travması, sezaryen sıklığında artış meydana gelebilir. Uzun dönemde ise bu hastalarda Tip II diabetes mellitus (DM) gelişme riski vardır. Gestasyonel diabetes mellitusta kan şekeri düzeyleri regüle edildiğinde fetusta ortaya çıkabilecek fetal makrozomi, omuz distosisi, doğum travması, uterin atoni, sezaryen sıklığındaki artış ve yenidoğan döneminde ortaya çıkan hipoglisemi, polisitemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi gibi metabolik komplikasyonlar önlenabilir.

GDM tanısı için çeşitli tarama yöntemleri uygulanmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın olanlarından biri 50 gr oral glukoz tarama testidir. 50 gr OGTT de , gebeliğin 24.-28. Haftaları arasında rastgele bir zamanda 50 g glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra plazma glukozu (PG) düzeyi ≥ 140 mg/dl olarak görüldüğünde gestasyonel diabet açısından kuşkuludur ve daha ileri bir testin (100 g veya 75 g glukozlu OGTT) yapılması gerekir. 50 g glukozlu tarama testi

pozitif olan gebelerde, tanıyı kesinleştirmek için 100 g glukozlu 3 saatlik OGTT uygulanmaktadır, en az iki değerin normal sınırı aşması GDM tanısı koydurur. 100 gr OGTT sonucunda en az iki değer sınırı aşmaz ise gebeye diabet tanısı konulmaz.

Bu çalışmada amacımız 50 gr oral glukoz tarama testinde plazma glukoz düzeyi 140 mg/dl altında çıkanlar ile , 140 mg/dl üzerinde çıkan ve 100 gr OGTT değerleri normal çıkan gebelerin kordon kanında IGF-1, C-Peptid ve İnsülin değerlerini karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) , insülin eksikliği ve/veya dokuların insüline duyarsızlığı sonucu organların uzun süre hiperglisemiye maruz kaldığı bir grup metabolik hastalıktır.

Amerika Diyabet Cemiyeti (ADA) nın 2003 yılında sınıflamasını aşağıdaki gibi düzenlemiştir (6)

Tablo-1 : Diabetes Mellitusun Etkenlere Göre Sınıflaması

I. Tip I DM (Beta hücre harabiyeti ve insülin yetmezliğine neden olur).

A. İmmün aracılı

B. Nedeni belli olmayan

II. Tip II DM (İnsülin yetmezliğinden insülin salgı kusuruna kadar değişen bir yelpazede olan insülin direnci)

III. Diğer Özel Tipler

A. Beta hücre işlevlerini bozan genetik nedenler

B. İnsülin etki mekanizmasındaki genetik nedenler

- C. Pankreas salgısal (ekzokrin) hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç ya da kimyasal maddelere bağlı gelişen DM
- G. İmmün aracılı diyabetin nadir şekilleri
- H. Diyabete eşlik edebilecek bazı genetik sendromlar

IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Bu sınıflamaya yeni olarak Bozulmuş Açlık Glukozu (impaired fasting glucose IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (impaired glucose toleransa IGF)'ni da dahil edebiliriz.

Tip I diyabet , insülin bağımlı diyabet (IDDM) , otoimmün pankreas beta hücre harabiyeti ile seyreder. Beta hücrelerine karşı antikolar vardır.

Tip II diyabette (NIDDM) dokularda insülin direnci ile seyreder. Genellikle şişmanlık ve genetik yatkınlık vardır.

Üçüncü grup olan diğer tiplerde nadir görülen ve ama diyabetle sonuçlanan diğer durumları kapsar (pankreatit, kistik fibroz, akromegali, glukagonama, enfeksiyonlar vs.)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus gebelik sırasında ilk kez oluşan ya da fark edilen glukoz tahammülsüzlüğüdür. GDM genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet , Pregestasyonel Diabetes Mellitus' dur (PGDM). Gebelikte ensık görülen metabolik bozukluk olan diyabet tüm gebeliklerin yaklaşık % 2-3'ünde görülür. Bunun % 90'ını GDM , % 10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların ortalama %'15'inde açlık glukoz seviyeleri yüksektir (7). Gestasyonel Diabetes Mellitus ise gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal (Genelde 24. gebelik haftasından sonra) ve neonatal metabolik sorunlara yol açar.

Gebelikte aşikar diyabetin (Pregestasyonel diabetes mellitus) tanısı

Belirgin glukoz tahammülsüzlüğü olan; hiperglisemi, glukozüri, poliürü, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidozun varlığında, ya da herhangi bir zamanda bakılan venöz kanda glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi aşılırsa tanıyı koymak zor

değildir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda, gebelikte tanı zorlaşabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1999' da aşıkâr diyabet için açlık glukozunun eşik değerini 126 mg/dl olarak değiştirmiştir. (Bu eşik değer üzerinde retinopati riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir) (8). Sheffield ve arkadaşlarının diyabetik kadınlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 24 haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınlardaki gebelik seyirlerinin GDM'dan çok aşıkâr diyabete bağı geliştiğini düşündürmektedir.

Pregestasyonel Diabetes Mellitus (PGDM)

Tip I ve Tip II DM' un görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikte gözlenen DM' un % 90'ı GDM' dur. Kalan %10 PGDM' dur. Bunların da %8'i Tip II DM, % 2 Tip I DM' dur. Müzmin bir metabolik hastalık olduğundan, kronik hipertansiyon, nefropati, retinopati gibi uzun dönem sorunlar hem gebeliğin hem de hastalığın seyirini kötü etkiler. Kronik hipertansiyon süper empoze preeklamsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür, mikroalbuminüri artmış preeklamsi ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur (. Ayrıca gebelikte nefrotik sendroma ilerleyebilir ve oluşan böbrek hasarı preterm doğuma ve intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliği ise diyaliz yapılsa da kötü seyirlidir. Bu grupta gebelik öncesi değerlendirme ve tedavi ile erken gebelik sorunları azaltabilmektedir (9).

PGDM'de kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü çok önemlidir. Diyabetiklerde sıkı glukoz kontrolünün DM' un uzun dönem komplikasyonlarına etkisini araştıran Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu (Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)) tarafından yapılan bir klinik çalışmada Tip I DM'lu alt gruptan gebe kalanlar olunca sıkı glukoz kontrolü yapılan ve konvansiyonel tedavi verilen iki grup randomize edilip karşılaştırılmış. Sonuçta sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta konjenital malformasyonlar ve erken gebelik kayıplarının, toplumla aynı oranlarda, insülin tedavisi alan gruba göre daha az görüldüğü izlenmiştir (10). Ancak gebeliğin ilerleyen dönemleri için iki grup arasında anne ve yenidoğan sorunlarının farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip II DM' lu hastalar için benzer bir araştırma yapan İngiltere Diyabet Koruma Çalışma Grubu (The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (UKPDS)) ilk üç aydaki gebelik sorunlarının glisemi kontrolü ile sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir (11).

Tablo- 2 : Pregestasyonel DM' nin Anne ve Fetusta yarattığı sorunlar

İlk Trimester (Pregestasyonel DM)

Spontan Abortus

Konjenital malformasyonlar

Ketoasidoz

Hipoglisemi

ikinci ve üçüncü Trimester (Pregestasyonel DM ve GDM)

Ketoasidoz

Hipoglisemi

Albuminüri,Nefrotik Serdrom

Preeklampsi

Polihidramniyos

Preterm doğum

LGA, SGA

Ani fetal kayıplar

intrauterin gelişme geriliği

Makrozomi

Artmış sezaryenle doğum

Neonatal komplikasyonlar

Makrozomi

LGA, SGA

Konjenital malformasyonlar

Respiratuar distres sendromu (RDS)

Hipoglisemi

Yeni doğan sarılığı

Polisitemi

Hipokalsemi

Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması

Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, gelişen fetüse yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. 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 glukoz düzenlenmesini de açıklayan beta -hücrenin uyum kabiliyetidir.

İlk üç ayda depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetüsün ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk üç ayda gliukozun çevre dokularda kullanımının artması ile açlık kan glukozu daha düşüktür. İlk üç ayda glikoneogenez artar. Bu evre annedeki protein, glikojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir evredir. Gebeliğin ikinci yarısında yıkım dönemi gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan hPL (human plasental laktojen), plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetüse saklanır, insülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, kortizon ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar , gebeliğin diyabete olan eğilimi arttıran ana hormonlardır.

Normal gebelikte son üç ayda insülin duyarlılığında % 44'lük bir azalma tespit edilmiştir (12). Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda gestasyonel

diyabet oluşur. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizon miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (13).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi ile tam doygunluğa ulaşıncaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin ise plasentadan fetüse geçememektedir. Plasenta, besinlerin anneden fetüse aktarılmasında çok önemli rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek annedeki rnetabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır. Human koryonik somatomamotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen esas polipeptittir. Gebelik sırasında annede insülin salgısına yol açarak fetüse glukoz alınması işlemini ayarlar. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit geçişini sağlayan lipolizi uyarmaktadır (14). Özetleyecek olursak;

- 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.

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ve Gestasyonel Diyabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Plasenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glikojen depolaması, anne karaciğerinde glikojen azalmasına neden olmaktadır. Diyabetik annelerde ise anne diyabetinin ağırlığı ile paralel 8 olarak fetus karaciğerinde glikojen ve trigliserid toplanması tespit edilmektedir. Buda ileriki yaşamında çocuğu metabolik bozukluğa iten önemli bir faktördür.

GDM bir hiperglisemi şeklidir. Genel olarak, normal glukoz dengesinin sağlanmasında doku gereksinimlerini karşılayacak insülin arzının uyumsuz olmasından kaynaklanır. Çalışmalar gösteriyor ki özellikle gebeliğin son

evresinde insülin gereksinimi giderek artmakta ve bu normal ve GDM'lu gebelerde çok da farklı olmamakta, ancak farkı yaratan GDM'lu gebelerde hem besinlere insülin yanıtının, hem de dokuların insüline yanıtı daha az olmasıdır . Bunun muhtemel nedeni de beta hücre disfonksiyonu olabilir. Gebeliğin dışında, beta hücre disfonksiyonunu açıklayan üç temel yaklaşım bulunmaktadır :

- 1) Otoimmün
- 2) Monogenik
- 3) insülin direnci zemininde olan beta- hücre disfonksiyonu.

GDM 'daki beta hücre disfonksiyonunun bu üç şekilde de olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

GDM' li gebelelerin çoğunluğunda süregelen insülin direncinin ortam hazırladığı bir beta hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Gebeliğin kendisi çevre dokularda insülin direnci yaratan bir durum olduğundan çevre dokulardaki bu fizyolojik insülin direnci GDM'li gebelerde daha da abartılı gerçekleşmektedir. Bu da zemindeki süregelen insülin direncini arttıran bir etki gösterir. 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.

Gebelikte hormonların metabolik etkileri

Plasental hormonlar:

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Plasentadan salgılanan ve doğuma kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile doğrudan ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son üç ayda gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile bağlantılı düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (15).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise korpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, ikinci üç aydan itibaren doğuma kadar sürekli bir artış göstermektedir (16). Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülinin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından arttırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, her biri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (17).

Koriyonik gonadotropin (hCG): İlk üç ayda başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve miada kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber korpus luteumdan progesteron salınımını artırdığı, steroid öncüllerinden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir.

Diğer Hormonlar:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son üç aya doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diyabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta da aynı zamanda açlık insülin düzeyinin de yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu 10 değişikliklerin diyabete eğilim yaratan bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir (18).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin doğuma kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi olan kadınlarda glukoz intolaransı, hiperinsülinemi ve hipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diyabete eğilim yaratan hormonlar arasında sayılmasını sağlamıştır. GH düzeylerinde gebelikte ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk üç aydan itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını pek fazla etkilemediğini düşündürmektedir.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolü sürekli bir artış göstermekte ancak gün içerisindeki ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle son üç ayda gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazmada bağlı kortizol düzeyini arttırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin reseptör etkileşimini azaltan kortizol, insülin karşıtı bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır (19). Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk üç ayda progesteron ve hCG' nin ikileri baskın iken, hPL aktivitesi giderek artmaktadır. Sonuç olarak ise son üç ayda tepe düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır. Nedeni ne olursa olsun gelişen insülin direnci diyabete eğilim yaratmaktadır. Eğer anne pankreası artan insülin gereksinimini karşılayabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diyabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diyabet varsa insülin ihtiyacı 1,5- 3 kat artmaktadır.

Gebelikte Diyabet Patofizyolojisi

Diyabetik gebelerde perinatal sorunların artışında direkt rol oynayan etken annedeki hiperglisemidir. Annedeki artmış glukoz, kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçtiğinden dolayı fetal hiperglisemiye yol açar. Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açar. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı fetusta büyüme ve makrozominin yanı sıra akciğerde tip 2 alveol hücrelerinin sürfaktan yapımını azaltarak, akciğer olgunlaşmasında gecikme ve Sıkıntılı Solunum (Respiratuar 11 distres sendromu) gelişme riskinde artışa neden olur. İlk üç ayda annedeki

hiperglisemi ve diğ er rnetabolik bozukluklar organ gelişiminde bozukluğa yol açabilirler.

Hiperglisemi diyabetin en önemli sorunu olan sinir ve damar hasarı oluşumunu hızlandırarak ateroskleroz gelişimine yol açar. Hiperglisemi sonucunda proteinler, enzimatik olmayan yoldan giukozla birierşirler ve sonuçta Glukolize hemoglobin (HbA1c) ortaya çıkar. Hemoglobinin oksijen taşıma işlevi bozulur ve kapiller doku hipoksisi gelişir . Ayrıca hiperglisemi kanda trornbositlerin yapışmalarını ve kümeleşmelerini artırır, kapiller alanda endotel hücrelerine trornbositlerin yapışarak kapiller trombüs oluşumunu kolaylaştırır .

Fetusun özellikle son üç ayda hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile gerekli maddelerin geçmeleri de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkımı üzerinden sağlarken; glukoz, amin-oasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa geçmektedir . Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan hacminin artışı ile beraber glukozun dağılım hacminin de artışı anne glukozunun açlıkta 45-50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır. Bu belirgin hipoglisemi insulün salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra (3-hidroksibütirat ve asatoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsulinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma FFA (Serbest Yağ Asitleri) ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir.

Lipoprotein lipaz aktivitesi doğuma doğru giderek azalmaktadır. Bu azalma Plazmadaki trigliseridlerin lipojenezde kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Gebede karaciğ er, trigliseridler için bir reseptör gibi rol oynamakta ve ketojenez daha da artmaktadır. FFA ve trigliseridler plasenta engelini aşamazken, oluşan keton cisimleri plasentadan kolayca geçmekte, fetusta enerji kaynağı ve lipojenik yakıt -arak kullanılmaktadır . FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr' lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır (20).

Özetlenecek olursa, gıda alımı gebe kadında özellikle son üç ayda daha da ağırlık kazanan bir insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol amaktadır. İlk üç ayda artmış olarak gözlenen lipogenez gebeliğin son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakla ve giderek artan çevre dokulardaki insülin 12 direnci bu dönüşümü sağlamaktadır. Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine pankreası yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttıramazsa gestasyonel diyabet ortaya çıkmaktadır.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçemezler. Fetus ise 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi doğrudan annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısıyla annede hiperglisemi varsa fetusta hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle son üç ayda ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrozomi başta olmak üzere birçok soruna neden olmaktadır.

Gestasyonel Diabette Obstetrik ve Perinatal Sorunlar

Diyabetik gebeliklerin en iyi bilinen özelliklerinden biri perinatal morbidite ve mortalitenin normal gebeliklere oranla daha yüksek olmasıdır. Günümüzden 60-70 yıl önce % 60'lara kadar çıkan perinatal mortalite, bugün oldukça düşük seviyelere çekilmiştir. Bazı gelişmiş ülkelerde ise sağlıklı gebelerdeki perinatal mortalite oranlarına yaklaşılmıştır. Bu başarının en önemli nedeni, hastalığın tedavisinde insülinin kullanmaya başlanmasıdır. Nitekim, gebelikte ölçülen maternal ortalama glukoz seviyesi ile perinatal mortalite hızları arasında doğrudan ilişki olduğu, yapılan araştırmalar ile ortaya konulmuştur . Annedeki kan glukozu düzenlenmesinin dışında, perinatal etkisi annede geçerli olan bir diğer etken ise, hastalığın ne zaman başladığı, ne kadar süreden beri var olduğu ve mevcut olan damarsal sorunların şiddetidir. Diğer taraftan, gebelik sırasında ortaya çıkan annedeki problemler de fetusun sağlığını doğrudan etkilemektedir.

Glukoz düzeylerinin kontrol altına alınması sonucunda, bir çok mortalite ve morbidite sebebinin görülme sıklığı azaltılmasına rağmen doğumsal malformasyon hızı genellikle değişmeden kalmıştır. Ancak, bazı araştırmacılar gebelik öncesi dönemde insülin tedavisi ile doğumsal malformasyon oranlarını

da azaltmayı başarmışlardır . Doğumsal malformasyonlu bebekler çıkartıldıktan sonra elde edilen morbidite ve mortalite oranları ise diyabetik olmayan gebelerdeki oranlara yaklaşmıştır. Gestasyonel diyabette ise, prognoz 1 ip I DM' a göre daha iyidir. Çeşitli yayınlarda, perinatal morbidite ve mortalitenm normal gebelere nazaran bir miktar arttığı bildirilmiştir. Doğum 13 öncesi takibin yeterli olarak yapıldığı merkezlerde ise bu oranlar normal toplum oranlarından farksız bulunmuştur (21).

1-Spontan abortus ve doğumsal anomali oranında artış: Diyabetik gebeliklerde büyük fetal anomali sıklığı % 7.5 -12.9 arasında gösterilmektedir . Diyabetik olmayan gebelere göre yaklaşık üç misli bir artış vardır; ancak hastalığın şiddeti ve süresi ile malformasyon sıklığındaki paralelliğe de dikkati çekmek gerekir. Gestasyonel diabette ise anomali sıklığı normal gebelere kıyasla farklılık göstermemektedir . İlk üç ayda açlık hiperglisemisi olan gebeler missed abortus ve boş yumurta (blighted ovum) açısından takip edilmelidirler.

Kraniospinal Defektler:Normal gebelerde1-2/1000 sıklığında görülebilen tüp defektleri diyabetik gebeliklerde 19,5/ 1000 'a çıkmaktadır (22). Organ farklılaşması döneminde iyi kontrol edilemeyen vakalarda hiperglisemi ile nöral tüp anomalileri sıklığı hayvan deneylerinde de açıkça belirlenmiştir.

Kaudal regresyon sendromu veya fakomelik diyabetik embriopati ender görülür; ancak diyabet için en özgün anomalidir (23). Toplumdaki görülme sıklığından 200 misli bir katlanma ile diyabetik gebeliklerde % 0,2-0,5 sıklığında görülmektedir. Dördüncü gebelik haftasından önce embriyoda mezodermin orta-arka aksındaki bir defektten kaynaklanarak kaudal yapıların hipoplazi ya da agenezisine yol açan bir sorundur.

Anensefali ise normal gebelerden üç kat fazla oranda görülür ve en sık karşılaşılan santral sinir sistemi anomalisidir. Sıklık % 57 olarak bildirilmiştir.

Mikrosefali de diyabetik gebeliklerde artmış oranda bulunmaktadır. Deneysel olarak invitro embriyo kültürlerinde D-glukoz ilavesi ile tek başına veya diğer anomalilerle birlikte görülebileceği gözlenmiştir.

Kalp anomalileri: Diyabetik gebeliklerde en sık karşılaşılan fetal anomalilerdir. Normal gebelerden beş kat daha sık olarak gözlenir.(% 4) (24). En sık karşılaşılanlar septal defektler, transpozisyon ve koarktasyon olarak sayılabilir.

Büyük damarların transanspozisyonu bunların arasında ön sırayı almaktadır. Diyabetin şiddeti ve süresi ile doğumsal kalp anomalileri arasında ilişki bulunmaktadır.

Renal anomaliler: Renal agenezi, hidronefroz ve ureteral anomaliler bu gebeliklerde renal anomalilerin yelpazesini oluştururlar. İlave olarak Potter, duodenal atrezi ve Meckel divertikülü bulunabilir. Diğer lezyonlarla birlikte gastrointestinal anomaliler de diyabetik gebelerde tarif edilmiştir.

Polihidroamnios ve anomaliler: Diabetik gebede artmış glukoza bağlı olarak amniyotik sıvı osmolalitesinde artış, fetal hiperglisemiden dolayı fetal poliüri veya fetal yutmada azalma öne sürülen polihidroamnios mekanizmalarıdır. Bunun yanında polihidroamnios ile beraber santral sinir sistemi anomalileri daha sık ilişkili (% 45) olarak bildirilmiştir .

Diğer anomaliler: Tek umbilikal arter normale göre beş misli sıklıkta gözlenmiştir ve görüldüğünde başka yapısal anomaliler, polidaktili, vertebral anomaliler, talipes veya clubfoot ile kalp ve büyük damar anomalileri özellikle aranmalıdır.

2-Hipoglisemi: Özellikle ilk üçayda görülen oldukça ciddi bir sorundur. Acil müdahale edilmezse kalıcı nörolojik sekeler dahi oluşabilir. Ayrıca teratojenik etkileri de mevcuttur, deneysel çalışmalar da çok kısa dahi olsa hipoglisemik dönemlerin de yapısal kusurlara neden olabileceğini göstermektedir (25). Bu, kritik bir dönemde özellikle sinir sisteminin gelişimi sırasında embriyonun enerji ihtiyacının karşılanmamasına bağlı olabilir. Embriyogenezin daha ileri safhalarında hipogliseminin teratojenik etkisi, muhtemelen oksidatif metabolizma sayesinde olabildiğinden görülmeyecektir. Annede önemli hipoglisemik ataklar gözlenen serilerde doğumsal malformasyon artışı izlenmiştir.

3-Hiperglisemi: Gebeliğin ikinci yarısında görülme sıklığı artar. Artmış insülin direnci nedeniyle hiperglisemi gelişir. Gebeliğin geç dönemlerinde insülin ihtiyacının azalması ise kötü bir işarettir ve plasentanın yetersiz olduğunu düşündürür. İnsülin rezistansı geliştikçe kan glukozu sıkı bir şekilde değerlendirilmeli, ilaç dozu glukozu normal sınırlarda tutacak şekilde ayarlanmalıdır, insüline en fazla gereksinim 20- 30'uncu haftalar arasında olmaktadır. Doğum sonrası plasentanın çıkmasından itibaren insülin

gereksiniminde hızlı bir düşüş olur ve doğum sonrası birinci günde kullanılan doz, gebeliğin sonunda verilen dozun yarısıdır .

4-Ketoasidoz: Fetal kayıp ile daha fazla ilişkilidir ve maternal mortalite yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir. Hiperketonemi diyabete bağlı malformasyonlardan sorumlu etkenlerden biridir. Hayvan deneylerinde beta-hidroksibütiratın büyüme geriliği ve malformasyon yaptığı gösterilmiştir .

Diyabetik ketoasidoz son yıllarda giderek az rastlanan bir sorun olup, % 9.3 civarında gözlenir . Gebede ise diyabetik ketoasidoz çabuk gelişir ve gebe olmayana oranla daha düşük düzeyde glukoz seviyesinde gerçekleşebilir. Stres, infeksiyon, insülin dozunun unutulması ya da yetersiz kalması ve semptomimetiklerin kullanımı diyabetik ketoasidozu kolaylaştırır. İnsülin yetersizliği neticesinde hiperglisemi ve glukozüri gelişir. Ozmotik diürez sonucunda, idrar ile potasyum, sodyum ve su kaybı olur. Plazma hacminin azalması nedeni ile hiperglisemi daha da artar ve glukagon, katekolamin salınımı artar. İnsülin yetersizliği sonucu oluşan lipolizin artışı ile yağ asitlerinin karaciğerde oksidasyonu artar ve keton cisimler (aseton, p-hidroksibütirat ve asetoasetat) oluşur. Bunun neticesinde de metabolik asidoz oluşur.

Serum ozmolaritesindeki artış ise hücre içi su kaybından dolayı doku hasarına neden olur. Bu tablo hem anne hem de fetus yaşamını ciddi risk altına sokar. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı ve kusma, poliüri, polidipsi, aseton kokusu, çabuk ve derin solunum, hipotansiyon ve şuur bulanıklığı gözlenir. Hiperglisemi, ketonerni ve ketonüri ile tanı sağlanır. Plazma glukozu 300 mg/dl üzerinde, plazma bikarbonat 15 mEq/1' den az ve arteryel pH 7,3'den düşüktür. Ancak gebelikte ketoasidozun 300 mg/dl altında da gelişebileceği bilinmelidir.

5-Enfeksiyonlar: Diyabetik gebeler enfeksiyonlara meyillidirler. En sık görülen enfeksiyonlar kandida vulvovajinitleri, üriner sistem enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları ve puerperal enfeksiyonlardır. Gebelikte böbrek kan akımı ve GFR glomerüler filtrasyon hızı artar. Normalde gebelerde günde 300mg'a kadar glikozüri olur. Kan şekeri yüksek olan gebelerde bu miktar daha da artar. Gebelikte pelvik taban kaslarının gevşemesi, mesanede idrar birikiminin artması ve bakterilerin çoğalması için glukozun besin olarak bol miktarda bulunması, enfeksiyon riskini artırır. Piyelonefrit görülme sıklığı % 4 olduğundan asemptomatik bakteriürinin tedavisi önemlidir. Yara yeri

enfeksiyonu ve yara iyileşmesinde gecikme diyabetlilerde siktir. Operasyon öncesi önleyici antibiyotik verilmelidir.

6-Hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi sıklığında artış: Özellikle gebeliğin geç dönemlerinde gelişir. GDM ile preeklampsi birlikteliği tanımlanmasına karşı hangi mekanizmalar iie oluştuğu halen tam olarak ortaya konamamıştır. Gebe kadının anormal endotelinin, yükselmiş anjiotensin 2 ve vazopressin düzeylerini karşılayacak kadar prostosiklin (PGI2) yapamadığı düşünülmektedir. Tüm gebeliklerde %5-10 arasında görülmektedir. Preeklampsi, özellikle proteinüri gibi damarsal sorunları olan diyabetik qebelerde daha sık rastlanmaktadır. Kan basıncı 16 normal olanlara göre perinatal rnormalitede 20 kat artış vardır. Anne ve fetus kaybının esas nedeni olarak kabul edilmektedir.

İnsulin direnci ile yüksek kan basıncı ve obezite arasında bağlantı gösterilmiş ve erkeklerde, gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden sorunların glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir (26).

Yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insulin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regule olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca Lindsay ve ark (27) OGTT' de tek değeri bozuk olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla preeklampsi gözlendiğini bildirmiştir.

Ayrıca gebeliğin tetiklediği hipertansiyonun insulin direncinin klinik yansıması olduğunu ileri süren yazarlar da bulunmaktadır. Son yıllarda glukoz düzeyi ile preklampsinin şiddeti ile bağlantı kurulan yayınlar mevcuttur (28). Bu sorun diyabetik gebelerdeki erken doğumun da ana nedenidir. Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insulin direncinin rolü olduğu düşünülektedir ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak süre gelen insulin direnci değişiklikleri olduğu düşünülmektedir.

7-Polihidroamnios: Diyabetin kötü kontrolü, artmış amnios sıvısıyla ilişkilidir. Diyabetik gebelerde hidroamnios sıklığı % 6-31 oranında değişir. Bu gebelerde polihidroamniosun neden daha sık görüldüğü açıklanamadıysa da fetal hipergliseminin poliüri yapması ve amniotik sıvıda glikoz konsantrasyonun artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

8-Erken doğum: Tanım olarak, 37. gebelik haftasından önce olan doğumları ifade eder. Tüm gebeliklerde yaklaşık %11 sıklığında gözlenir. Yetersiz akciğer gelişimi ve ciddi nörolojik sekellerin gelişebilme ihtimalinin fazla olması nedeniyle, akciğer gelişiminden emin oluncaya kadar doğum durdurulmaya çalışılmalıdır. Betamimetik ajanların yan etkileri (hiperglisemi, hiperinsülinemi, asidoz), bu ilaçların diyabetik gebelerde kullanımını sınırlandırmıştır. Erken doğum tehditi olan diyabetik anneler için glukoz metabolizması üzerine etkisi olmayan kalsiyum kanal blokerleri ve magnezyum sülfat gibi ilaçlar kullanılmalıdır. GDM'de gelişmesinin nedenleri ise preeklampsi, polihidramniyoz ve enfeksiyonlardır.

9-Makrozomi: Gebelikteki glukoz intoleransının en önemli fetal etkisi makrozomidir. Vajinal doğumda omuz takılması ile sezaryen ve operatif doğum sıklıklarını arttıran esas faktördür. GDM 'a bağlı gelişen omuz takılmasının neden olduğu Erb palsisinin görülme sıklığı %5 kadardır. Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır. LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 persentilin üzerinde olmasıdır.

Fetal makrozomi GDM'lu gebelerde %20 - 30 arasında görülmektedir. Bazı araştırmacılar ise amniyotik sıvıdaki insülin düzeylerini araştırmış ve makrozomiyle ilişkili bulmuşlardır. Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreastan 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal kökenli olduğu kabul edilir. Bu nedenle anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetüs üzerinde etkili olamaz.

Gebelikte GDM tanısı almamış, bozulmuş glukoz toleransı olan gebelerde de makrozomi gelişme ihtimali diğer gebelere oranla iki kat artmıştır. Ancak genel olarak bakıldığında GDM' in makrozomi görülme sıklığı üzerine etkisi fazla değildir. Glukoz yükleme testlerindeki artan glukoz değerleriyle görülen makrozomi arasında bir bağlantı olduğu gözlemlenmiş olmasına karşın doğum

kilosunda en önemli belirteç annenin vücut kitle indeksinin olduğu öne sürülmektedir (29).

Sonuç olarak uygun tedavi ile 4500 gramı aşan doğumlar yaklaşık %50 azaltılabilir. Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvurulmuş bir inceleme yöntemidir. LGA (Gestasyon haftasına göre büyük) fetüsler iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi diyabeti olmayan kadınlarda görülen ve fetal baş, karın çevresi, boy ve ağırlık ölçülerinin % 90 percentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Bu tip fetüsler çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diyabetik anne fetüsleri olup baş ve femur ölçüleri % 90 percentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 percentilin üzerinde de bulunurlar. Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adele gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak büyüme ve 18 gelişmeye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar. LGA fetüsün ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulmuş ölçüm fetal karın çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal karın çevresinin ölçülmesi ve bu değerın gebelik haftasına göre 90 percentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılmaz olduğu ileri sürülmüştür.

10-Müdehaleli doğum: Makrozomi, IUGR (Rahim içi gelişme geriliği) ve geliş anomalilerine bağlı olarak sezaryen ve müdahaleli doğum oranları artmıştır. Özellikle glukoz kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetüslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur. Gerçekten de diyabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nisbette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğumun uyarılmasındaki başarısızlık ve fetal sıkıntıdır. Coustan, 4500 gr üzerinde ağırlığı olan fetüsler, obstetrik hikayelerinde omuz takılması ve fetal sıkıntı olan gebelerin 40. haftada abdominal yoldan doğurtulması önerilmektedir (30). Bunun dışındaki vakalarda normal vaginal doğum önerilirken, doğumun uyarılması gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur .

Diyabette Perinatal Mortalite

Diyabetik gebelerde fetal ölümlerin görülme sıklığı artmıştır. Ölü doğum hızı 1.6 ile 38.1 arasındadır. Fetüsler genellikle aniden ve beklenmedik bir şekilde kaybedilmektedirler. Bu ölümler, preeklampsi, ketoasidoz, fetal malformasyon varlığı, diyabetin süresi, insülin ihtiyacı gibi faktörlerden bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Yüksek ölüm hızları için üç neden ileri sürülmüştür:

1-Uteroplazental dolaşımda yetmezlik: Diabetes mellitusta klinik tablo ağırlaştıkça perinatal mortalite artmaktadır. Bu durum, uteroplazental dolaşımda yetmezliğe bağlıdır. Klinik tablonun şiddeti, intrauterin gelişme geriliği ve hipertansiyon şiddeti ile ilişkilidir. Uteroplazental dolaşım yetmezliği, makrozomik ölü doğumları açıklamadığı için başka nedenler öne sürülmüştür.

2-Maternal ve fetal hemoglobinin oksijen ilgisinin asit-baz değişikliklerinden etkilenmesi: Maternal kanın oksijene ilgisinin artması fetüsün oksijenlenmesini engelleyen bir nedendir. Diyabetik kontrolü yetersiz olan gebelerde yüksek HbAlc seviyeleri maternal kanın oksijene ilgisini arttırmakta ve dokuların oksijen almasını 19 azaltmaktadır. Maternal ve fetal kanda artan laktat ve keton cisimleri anne kanının oksijene ilgisini arttıran diğer nedenlerdir. Diyabetik ketoasidozun % 30-50 oranında fetal mortaliteye neden olduğu gösterilmiştir. Koyun fetüslerinde betahidroksibütirik asit verilmesi sırasında fetal PaO₂ seviyesi azalmış, fetal laktat seviyesi artmış, uterus kan akımı % 12 azalmıştır. Bu değişikliklerin, annede keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Katekolaminlerin salgılanması sonucunda ortaya çıkan uteroplazental vazokonstriksiyona, fetal kanın oksijen ayrışma eğrisinin sola kaymasına ve fetal keton cisimlerinin kullanılması sonucunda artan oksijen tüketimine bağlı olduğu ileri sürülmüştür.

3-Hiperglisemi veya hiperinsülinemi sonucunda ortaya çıkan fetal hipermetabolik durum: Süre gelen fetal hiperglisemi fetusun arteriyel oksijen miktarında azalma, oksijen tüketiminde artış ve fetal eritropoetin seviyesinde artış ile birlikte dir. Bjork, diyabetik gebeliklerde koriyonik villus dallanmasında, sinsityal düğümlerde artış tesbit etmiştir. Bu değişikliklerin süre gelen fetal hipoksemiye dengeleyici olarak geliştiği ve fetüsle anne arasında oksijen değişiminin gerçekleştiği yüzeyi arttırmaya yönelik olduğu ileri sürülmüştür (31).

Rahim içi ölüm hızı doğuma yaklaştıkça artmakta ve 34. haftada 2.8 iken, 39. haftada % 21.6'ya çıkmaktadır. Bu nedenle diyabetik anne fetüslerinin 35-38. haftalarda doğurtulması tavsiye edilmiştir. Ancak, perinatal bakımdaki gelişmeler sonucunda, ani fetal riskinde belirgin azalma meydana gelmiştir, İsveç'te, 1960 ile 1980 yılları arasında perinatal mortalite % 24.3'den % 1.1'e düşürülmüştür. Fakat öldürücü malformasyonlar nedeniyle bebek ölümü hala normal topluma göre iki misli fazla bulunmuştur (32). Bir diğer çalışmada, 20 yıl içinde perinatal mortalite aşikar diyabetes mellitusta % 15.2'den % 2'ye, gestasyonel diabetes mellitusta % 6,7'den % 0,5'e düşmüştür (33).

Gebeliğin diyabete etkisi :

- 1-Retinopatiyi artırır.
- 2-Nefropatiyi hızlandırır.
- 3-Nöropatiyi artırır.
- 4-İnsülin ihtiyacını artırır.
- 5-Glukozüri sıklığını artırır.
- 6-Ketoasidoza meyil vardır.

Diyabetik retinopati: Diyabetin en önemli sorunudur. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren artan PRL, retinopatiye olumsuz etki yapar. Hiperglisemi, proteinüri ve nefropati,retinopatiyi ağırlaştırır,ilk görülebilen ezyonlar küçük mikroanevrizmalardır ve bu dönem nonproliferatif retinopatidir. Zamanla bu damarlarda iskemik değişiklikler sonucu eksüdalar oluşur ve proliferatif retinopatiye gidiş başlar. Kötü kontrollü diyabetiklerde kan glukozunun hızla normale düşmesi proliferatif retinopatiyi artırır. Birçok araştırmadan çıkarılan ortak sonuç, gebeliğin, retinopatinin seyrini gebelik sırasında kötüleştirdiği ve doğumu takiben retinopatinin bir miktar düzeldiğidir. Konsepsiyon sırasında retinopatisi olmayan, gebeliğinde retinopati gelişen hastalarda doğum sonrası retinopatinin tam olarak iyileştiği izlenmiştir.

Diyabetik nefropati: Son dönem böbrek yetmezliğinin ana nedenidir ve gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli diyabet sorunudur. HbA1c değeri % 10'u aştığında diyabetik retinopati riski artmaktadır. Gebelerde nefropati, müzmin hipertansiyonla birlikte olduğundan preeklampsi riski % 60' lara

çıkar.Nefropati, aşık proteinüri (500 mg/gün) olması ile tanımlanır. Mikroskopik albuminüri varlığının tespit edilmesi, yüksek risk grubunun belirlenmesi ve damarsal sorunların erken önemde yakalanması açısından faydalıdır.

Diyabetik Anne Bebeğinin (DAB) Sorunları:

Gebelerin yaklaşık % 0,2 ila % 0,3'ü daha önceden diyabet tanısı almış iken, gestasyonel diyabetin görülme sıklığı % 1-4'tür. Bu Türkiye'de her yıl 15.000-75.000 diyabetik anne bebeği doğduğu anlamına gelir. 1950'li yıllarda gelişmiş ülkelerde % 50 gibi yüksek bir oranda olan gebelik diyabetine bağlı fetal kayıp, 1980'den sonra diyabetik gebelerin sıkı kontrolü sayesinde %2-4 oranına düşmüştür. En önemli mortalite nedenleri doğumsal malformasyonlar ve "açıklanamayan, ani" fetal kayıplardır. Tüm tedavi ve takip çabalarına rağmen bu hususlarda ölüm oranları indirilememiştir. Diyabetik anne bebeğinin sorunları; doğumsal malformasyonlar, RDS, erken doğum , ani ve süre gelen hipoksi, doğum travması ve asfiksi, hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, polisitemi, hipertrofik ve konjestif kardiomyopati, gelişme geriliğidir.

Diabetik anne çocuğunda hiperinsülinizm vardır. Bu neonatal hipoglisemilerin nedenidir. Hiperinsülinizmin neden olabileceği organik ve işlevsel bozukluklar şunlardır:

1-Bazı organların yaşamsal işlevleri ve gelişimleri bozulur

- a) Akciğerlerde hyalin membran hastalığı (RDS)
- b) Karaciğer ve kemik iliği eritroblastosiz fetalis (Sarılık)
- c) Yağ dokusu ve lipid metabolizması artmış lipojenez (Makrozomi)
- d) Dalak retiküloendotelyal sistem, hipoksemi (Polisitemi)

2.İskelet dokusu: Bu doku insüline çok hassastır. diyabetik annelerden doğan çocukların geleceği konusunda yapılmış bazı çalışmalarda bu çocukların ileri yaşlarda % 16'sında OGTT sınırda bulunmaktadır, % 18 de OGTT anormal bulunmaktadır, % 1' de 20 yaştan önce diabetes mellitus gelişmekte, %8' de düşük insülin cevabı alınmakta, % 28' de yüksek insülin cevabı, %36' de ilerde aşırı kilolu duruma girmektedirler.

Gebelik Sonrası Dönem

Gebelikte var olan hiperinsülinemi doğumdan hemen sonra %30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder. Hastalar sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar. Son otuz yılda yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GDM sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (% 34 ve % 87,5 gibi). Bunun nedeni DM tanısında kullanılan OGTT kan glukozu kriterlerinin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan; NDDG kriterleri gibi).

Doğum sonrası bozulmuş glukoz tolerans testi bulunan 120 olgu 17 yıl izlenmiş ve DM % 40 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 10 bulunmuştur. Diyabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl % 9,5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür (34).

GDM sonrası DM için risk faktörleri

Yaş arttıkça diyabet sıklığı artmaktadır. Obezite ciddi bir risk faktörüdür. VKİ (Vücut Kitle indeksi)'e göre obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir. Obezite süresinin uzaması da diyabet riskini artırmaktadır. Tip II DM tanısı alan hastaların %80' i obezdir. Gebeliğinde insülin kullananlar, GDM'u izleyen yıllarda, hem de ilk yılda DM 'a adaydırlar. Bir çalışmada bu hastaların ilk bir yılda Tip I DM tanısıyla yeniden insüline başlamaları % 63 olguda görülmüştür (35). Buschard tarafından izlenen 60 hastanın 9'u insülin tedavisini sürdürmüş, 37 hastada (% 63) ortalama 256 gün sonra yeniden insülin tedavisine gerek duyulmuştur (36). Ailesel risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli kontrolsüz diyabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır . Parite artışı DM için bir risk faktörü olarak görülmemektedir. Coğrafi bölge veya ırksal yönden görülme sıklığı farklılıkları bulunmaktadır. GDM görülme sıklığı, Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha siktir. Amerikalı beyazlarda % 18.5, zencilerde % 28.3 bulunmuşken bu oran İspanyollarda % 36.3'dür. GDM, Güney Avrupa ve Güney Doğu Asya'da diğer bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Bir sonraki gebelikte hastaların yarısı yine diyabetik olacaktır . 1992 yılında yayınlanmış ileriye doğru yapılmış bir araştırmada, GDM 'u olan 90 gebenin 47' sinde (% 52), yine GDM gelişmiştir (37).

GDM' de Tarama ve Tanı

Tüm anlatılanların sonucunda gestasyonel diyabetin anne ve fetusta yarattığı sorunlar en azından taranması gereken bir durumun varlığını işaret etmektedir. Ancak taramanın nasıl, ne zaman, kime yapılması gerekliliği konusunda ne yazık ki tüm dünyada kabul görmüş standart bir yöntem bulunmamaktadır. Hatta Birleşik Devletler ve Avrupada bazı guruplar GDM'u taramanın pahalı ve kesin kanıtlara dayanmadığı için yapılmasının gerekli olmadığı görüşündedirler. Ancak bu konuda pek çok araştırma yapmış Coustan' in işaret ettiği gibi "bilimsel kanıtlar taramayı desteklemiyor" önermesinin "bilimsel kanıtlar taramamayı öneriyor" anlamına gelmeyeceği aşikardır. Ayrıca hekimler pek çok durumda düzey I kanıtlara (uygun çift körlü, prospektif, randomize çalışmalar ile desteklenmiş kanıtlar) göre hareket etmezler. ACOG'un 1996 yılında kadın doğum hekimleri arasında yaptığı bir çalışmada, hekimlerin %94'ünün tüm gebelere GDM taraması için bir glukoz tolerans testini önerdikleri ortaya çıktı.

Bir hastalığı taramadaki amaç tanı koymak değil, risk altındaki hasta grubunu belirlemektir. Perinatal morbidite glukoz intoleransının derecesine bağlı ise yüksek riskli grupta mümkün olduğunca erken tarama yapmak akılcı bir yaklaşım olacaktır. 1980'lerden beri diyabet taraması üzerine çeşitli çalışma gurupları oluşturulmuş ve taramada bir fikir birliği sağlanmaya çalışılmıştır. 1998'den önce Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA), Birinci, İkinci ve Üçüncü Uluslararası Diyabet Çalışma guruplarının önerdiği gibi genel taramayı öneriyordu. 1994 yılında iik kez Seçici tarama, Amerikan Jinekolog ve Obstetrisyenler Koleji (ACOG) tarafından genel taramanın yanısıra 30 yaşının üzerinde gebelere ve 30 yaşın altında ancak risk faktörü olan gebelere önerümeğe başlandı . Amerikan Koruyucu Hizmetler Gücü (U.S. Preventive Services Task Force) ise GDM için genel yada seçici taramanın yeterince kuvvetli kanıtlara dayanmadığından önermiyordu.1997'de ADA'nın "Diyabetes mellitusun tanısı ve sınıflanmasında Uzmanlar Komitesi Raporu" tarama hakkındaki yaklaşımları değiştirdi. Dördüncü Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu 1998'de GDM için risk faktörlerini tanımladı ve seçici GDM taramasını önerdi. En son 2003 yılındaki ADA Eksperler Komite raporunda da seçici tarama önerilmektedir.

Tablo –3 : Gestasyonel Diabetes Mellitus İçin Seçici Tarama

Düşük Risk

(Aşağıda tanımlanmış özelliklerin hepsi mevcutsa rutin tarama önerilmez.)

1. 25 yaşın altındaki gebeler
2. Kötü obstetrik öyküsü olmayan gebeler
3. Yüksek riskli etnik grupta olmayan gebeler
4. Normal kilodaki gebeler (Vücut Kütle İndeksi (VKİ))
5. Birinci derece akrabalarında Tip II diyabet olmayan gebeler
6. Bozulmuş glukoz toleransı öyküsü olmayan gebeler

Orta Risk

(24-28. haftalar arasında tarama testi önerilir.)

İspanyol kökenli, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ve Doğu Asyalı gebeler

Yüksek Risk

(Mümkün olan en erken zamanda glukoz ölçümü yapılmalı, 24-28. haftada yükleme testi tekrarlanmalıdır.)

Belirgin obezite, ailede tip II DM olan, önceki gebeliğinde GDM olan veya glukozürisi olan gebeler

*Uluslararası Diyabet Çalışma Grubu (1998) (38).

Buna göre %10 -36 gebeye tarama gereksinimi ortadan kalkarken , %1 – 3 'ü gebe atlanmış olacağı öngörülmektedir . Ancak bazı yazarlar, seçici taramanın tarama işleminin karmaşıktığı, yanlış risk değerlendirmelerinin yapılabileceği bazı etnik guruplarda tarama dışı kalan gebelerin zaten çok az olacağı gibi eleştirilerde bulundular .

Doğum öncesi ilk başvuruda mutlaka risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebe GDM için yüksek riskli guruptaysa kan glukoz düzeyine bakılmalıdır. Sadece risk

faktörlerinin bulunmasına göre yapılan taramada GDM' li gebelerin ancak % 50'sinin yakalanabildiği yapılan çalışmalarda bulunmaktadır.

Tablo-4:GDM taramasında kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgünlükleri*

Yöntem	Duyarlılık %	Özgünlük %
Risk faktörleri	50	66
Rastgele glukoz ölçümü	40	90
HbA1c	40	90
Açlık glukoz (86 mg/dl)	81	76
Açlık glukozu (88 mg/dl)	88	78
Açlık glikozu (74 mg/dl)	92	44
50 gr tarama (1.saat 140 mg/dl)	59	91
50 gr tarama (1.saat 135 mg/dl)	61	88
50 gr tarama (1.saat 126 mg/dl)	68	82
75 gr OGTT	79	83

(*F.W.F. Hana.Screening for gestational diabetes;past,present,future.Diabet.Med.2002)(39).

GDM için tarama ve tanı yöntemleri

Glukoz tolerans testleri

GDM 'u taramak için dünyada en sık kullanılan yöntemdir. Tercih edilen iki tip tarama testi vardır. Bunlar: İki aşamalı 50 gr - 100 gr glukoz yükleme testi ve tek aşamalı 75 gr glukoz yükleme testidir.

İki aşamalı testte, önce 50 gr glukoz yüklemesinden bir saat sonra kanda glukoz düzeyine bakılır şayet eşik değerin üzerinde ise üç saatlik 100 gr oral glukoz tolerans testi yapılır. 50 gr glukoz yükleme testinde eşik değer konusunda tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Eşik değer 140 mg/dl kabul edildiğinde olguların % 10-15'de üç saatlik OGTT'ye geçmektedir. 140 mg/dl eşik değeri ile hesaplanan duyarlılık % 80 olmakta ve olguların yaklaşık beşte biri atlanmaktadır (40). ADA (American Diabetes Association) ACOG ve Dördüncü Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışma Konferansı plazmada kan şekeri eşik değeri olarak 140 mg/dl' yi önermektedir (41). O' Sullivan'ın orijinal çalışmasında bulunan eşik glikoz değeri, venöz tam kanda 130 27 mg/dl'dir. Bu değerlerin sensitivitesi % 79, özgünlüğü % 87 olarak bildirilmiştir. Gestasyonel diyabet tanısı konmuş olan hastaların % 10'nun tarama test değerlerinin 130 ile 139 mg/dl arasında olduğu görülmüştür. Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değerinin duyarlılığı % 100' e yakındır. Ancak 1998' de Carr GDM üzerine yaptığı derlemede, eşik değerin 130 mg/dl olarak alındığında vaka başına maliyetin yaklaşık 57\$ arttığını öne sürmüştür (42). Ayrıca gebeliğin yüksek riskli olarak tanımlanmasının gebede yarattığı gerginlik ve perinatal sonuçları pek fazla değiştirmedine dikkat çekti.

1989 yılında Kanada'da 12 yıllık süre içinde geriye dönük bir araştırmada genel taramanın makrozomi, sezaryen ile doğum ve diğer perinatal sorunlar açısından bir değişiklik yaratmadığı sonucuna varıldı ve Kanada'daki GDM sıklığının artmasının genel taramanın getirdiği bir artefakt olduğuna karar verildi (43). 1970 yılına kadar glukoz seviyesi venöz tam kanda bakılmıştır. 1970'li yılların sonunda laboratuvarlar kan glukoz seviyesini plazma veya serumda ölçmeye başlamışlardır. Plazma serum glikoz değeri tam kan glukoz değerinden ortalama % 14 daha yüksektir.

"Jelibon" Testi

50 gr test için hazırlanmış ticari glukoz içecekleri mevcuttur. Ancak bazı gebelerde bu kadar glukoz çözeltisi bile bulantı, kusma ve fenalık hissi yaratıp

testin yapılmasına engel olabilmektedir. Böyle hastalarda 23 adet , basit karbonhidrat içeren jelibon şekerlemeleri verilerek de testin yapılabileceği ileri sürülmüştür (44). Testin duyarlılığı ve özgüllüğü 50 gr yüklemesiyle karşılaştırıldığında daha düşüktür. Sınırlı sayıdaki çalışmaların bazılarında eşik değerin 120 mg/dl olduğunda duyarlılığın artırılabilmesine dair iddialar bulunmasına karşın tüm gebeler için giukoz tolerans testlerine karşı bir alternatif olarak önermeye yetecek kanıt bulunmamaktadır. Ancak glukoz tolerans testini kaldıramayan gebelerde kullanılabilir.

GDM taramasında diğer yöntemler

İdrarda glukoz taranması

Eskiden GDM ve bozulmuş glukoz toleransının taranmasında sıkça kullanılan bu test özgüllüğünün düşük ve değişken olması (%7-46), yüksek yalancı pozitiflik oranı olması nedeniyle günümüzde taramada pek fazla tercih edilmemektedir (45).

Rastgele kan glukoz ölçümü

Antenatal muayeneye gelen gebelerden hemogram istenirken kan şekerine de bakılıp ona göre GTT (Glukoz tolerans testi) yapma fikri kulağa hoş gelmekle beraber, hangi değerin üzerinde GTT yapılacağı konusu net değildir. Son yenilen yemekten iki saatten az geçmişken bakılan kan glukozunun 116 mg/dl (6,4 mmol/L) 'in üzerinde olması ,son yenilen yemekten iki saatten fazla geçmişken bakılan kan glukozunun 105 nıg/di (5,8 mmol/L)'yi aşması halinde GTT önerilebilir. Buna göre yapılan taramanın duyarlılığı yaklaşık %40 iken özgüllüğü %70-80'lerdedir (46). Ancak risk faktörlerine göre taramanın duyarlılığı daha yüksektir.

Açlık kan glukozu ölçümü

Bu test gebeler açısından rastgele ölçüme nazaran daha az pratiktir. Taramadaki özgünlüğü %50-75, duyarlılığı ise %70-90 arasındadır. Eşik değer ise tartışmalı olmakla beraber, 4,1 mmol/l (75 mg/dl) ve 4,8 mmol/l'dır (85 mg/dl). Bu değerlerin altındaki değerlerde GTT'ine gerek olmadığını söyleyen Kanada çalışmasında eşik değerin altındaki gurubun ancak %1'inde GDM geliştiğini ve bu yöntemle GTT uygulamalarının %50 azaldığını belirtmektedirler (47).

Glikolize Hemoglobin ve fruktozamin düzeyi ölçümü

GDM taramasında araştırılmış olan bu ölçümlerin sınırlı etkinlikleri bulunmaktadır. Ancak tedavinin takibinde yararları olabilir.

HbA1c: Glikolize hemoglobin insan eritrositlerinde; düşük miktarlarda bulunan hemoglobin bölümüdür. Hemoglobin A1'in beta zincirlerinin M terminal amino grupları ile glikozun birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Araştırma sonuçları HbA1c'nin eritrositin 120 günlük ömrü süresince yavaş olarak ve enzimatik olmayan bir yolla oluştuğunu göstermektedir. Bu nedenle, glikozile hemoglobin ölçümünün dört ile altı haftanın üzerindeki hipergliseminin geriye dönük bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Normalde HbA1c, erişkin eritrositlerindeki toplam hemoglobinin yaklaşık olarak % 4'ünü oluşturur. Kan glukoz yoğunlukları normali aşarsa, glikoz proteinlere kovalan bağ ile bağlanır. Glikoz hemoglobinde beta zincirindeki valine bağlanır. Bu glukoz burada eritrosit yaşamı boyunca tutulur. Yani HbA1c eritrosit ömrüne bağlı olarak yaklaşık son üç aylık plazma glikoz değerleri hakkında bilgi verir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi HbA1c tayini ile yapılır. Objektif bir testtir. Yemek ve egzersizden etkilenmez. En az 60 günlük metabolik durum hakkında bilgi verir.

GDM'un Tanısının Konulması

iki aşamalı test

Birleşik Devletler ve dünyada birçok ülkede ensık kullanılan tanı testi iki aşamalı tanı testidir. Başlangıçta aç olmadan verilen 50 gr glukoz solüsyonundan bir saat sonra Plazma glukoz değeri 140 mg/dl (7.8 mmol/L)' yi aşarsa 100 gr, üç saatlik glukoz yükleme testi yapılır. Buradaki sorunların en önemlisi kabul edilecek eşik değerlerdir. Duyarlılığı arttırmak için daha düşük eşik değerler alındığında daha fazla GDM tanısı alan gebe ortaya çıkacaktır ve yapılan pek çok çalışmada eşik değerler arasında perinatal morbidite açısından anlamı bir farkın olmadığını belirtilmektedir. Bu yüzden Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansında düşürülmüş Carpenter ve Coustan Kriterlerinin kullanılması önerilmektedir. Schwartz ve arkadaşlarının yaklaşık 9000 gebe

üzerine yaptığı bir çalışmada Ulusal Diyabet Veri Gurubu (NDDG) ile Carpenter ve Coustan' nın eşik değerlerinin perinatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada, düşük eşik değerlerde GDM tanısı alan gebe sayısı % 54 artmış bulundu ancak uygun tedaviyle 4000 gr'i aşan bebek sayısı %17.1 'den % 16'ya ,4500 gr'ı aşan bebek sayısı ise %2,95'den %2.91'e indirildiği ortaya konulmuştur (48) .

Tek aşamalı Test

Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Gurubu (EDPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) GDM tanısı için iki saatlik 75 gr testi önermektedir. Bu test gebe olmayan erişkinlerde uluslar arası kabul edilen tanı testidir. Tek aşamalı WHO kriterleri hem GDM hem de bozulmuş glukoz toleransını (Impaired Glucose Tolerance, IGT) tanımlar (49). Dördüncü Uluslar arası Diyabet Çalışma Konferansı tek aşamalı testi, perinatal sonuçlar üzerinde yeterli kanıt olmadığını da belirterek iki aşamalı teste bir alternatif olarak tanımladı (38). Pettitt ve arkadaşları geniş serilerinde tek aşamalı testi uygulamasının daha kolay, daha ucuz, gebe olamayanlarla daha karşılaştırılabilir olduğunu öne sürdü . Ayrıca hem tarama hem de tanı testi olarak da kullanılabilirliğinin olması tek aşamalı testin avantajlarındandır.

Tanı kriterleri

GDM 'un kesin tanısı için uygun, uluslararası kabul görmüş kriterler bulunmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) iki saatlik 75 gr testi önermekte (49) ve Carpenter ve Coustan 'in eşik değerlerini uygun görmektedir. Ayrıca venöz ya da kapiller kandan yapılan ölçümleri kabul etmektedir. Birleşik Devletlerde ise GDM tanısı için 3 saatlik 100 gr test yapılmaktadır (41). ACOG Eşik değerler konusunda ise hem Carpenter ve Coustan'ın hem de Somogyi-Nelson un eşik değerlerinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Owen ve arkadaşlarının Birleşik Devletlerdeki fiili uygulamaya dair yapılan araştırmalarında %77 oranında NDDG'un eşik değerlerinin kullanıldığı anlaşılmıştır (50).

Tablo-5 100 gr ve 75 gr OGTT eşik değerleri

ZAMAN	Tam Kan*	Venöz**	Venöz***
	O'sullivan-Mahan	(plazma/serum) Somogyi-Nelson tekniki ile	(Plazma/serum) Glokoz oksidaz/ Hekzokinaz Carpenter&Coustan
Açlık	90 mg/dl	105 mg/dl	95 mg/dl
1. saat	165 mg/dl	190 mg/dl	180 mg/dl
2. saat	145 mg/dl	165 mg/dl	155 mg/dl
3. saat	125 mg/dl	145 mg/dl	140 mg/dl

*Orijinal O'Sullivan ve Mahan değerleri

**National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979;18:1039-42

***Carpenter ve Coustan'ın önerdiği düzeltilmiş değerler. 1982.

Tablo –6 Farklı sağlık kuruluşlarının önerdiği tanı kriterleri

Zaman	NDDG	ADA	WHO	EASD	CDA	NZSSD
	100 gr ogtt	100gr/75gr ogtt	75 gr ogtt	75 gr ogtt	75 gr ogtt	75 gr Ogtt
Açlık	105 mg/dl	95 mg/dl	126 mg/dl	108 mg/dl	95 mg/dl	99 mg/dl
1. saat	190 mg/dl	180 mg/dl			180 mg/dl	
2. saat	165 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl	162 mg/dl	160 mg/dl	162 mg/dl
3. saat	145 mg/dl	140 mg/dl				

NDGG: National Diabetes Data Group

ADA: American Diabetes Associaton

WHO: World Healt Organisation

EASD: European Associaton for the Study of Diabetes

NZSSD: New Zealand Society for the Study of Diabetes

CDA: Canadian Diabetes Associaton

OGTT uygulamasında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

1-Test sabah yapılmalıdır.

2-En az sekiz saat, en fazla on dört saatlik açlık gereklidir.

3-En az üç gün kesintisiz diyet (günde en az 150 mg karbonhidrat) almış olmalıdır. Test öncesi hasta karbonhidrattan fakir diyetle beslenmişse, teste insülin cevabı beklenenden az olmakta ve yanlış pozitiflik oranı yükselmektedir.

4-Test süresince hasta oturur durumda olmalı, efor sarfetmemelidir.

75 gr veya 100 gr OGTT sonrasında, Tablo 6 daki kan glikozu değerlerinden 2 veya daha fazla eşik değer yüksekliği varsa GDM tanısı konur.

75 veya 100 gr OGTT'de bir değer yüksek bulunduğunda seçilecek yaklaşımda da görüş birliği yoktur. OGTT'de tek değerde anormallik saptanırsa 32' inci haftada testin tekrarlanması klasik bilgi olsa da bu hastalarda makrozomi ve polihidramniyoz riskinin arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur. 50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır (10). 75 veya 100 gr OGTT bulantı ve kusma gibi nedenlerle yapılamıyorsa, 25 gr glikoz ile intravenöz glikoz tolerans testi (% 50'lik glukoz çözeltisinden 50 ml) ya da "jelibon" testi yapılabilir.

GDM'lu kadınlara doğumdan 6 hafta sonra glisemik durumlarını araştırmak için 75 gr OGTT yapılmalıdır. Bozulmuş Açlık Glukozu Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı 1960-70' li yıllarda , çok hafif derecede glukoz intoleransı olan hastalar, diyabetik olarak değerlendiriliyorlardı. Fakat daha sonra bozulmuş glukoz toleransının ve yeni olarak da bozulmuş açlık glukozunun tanımlanması sonucu bunların normal glukoz toleransı ile diyabet arasındaki ara metabolik bozukluklar olduğu gösterilmiştir. (Yenigün M.)(1). Bozulmuş açlık glukozunda (IFG) açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasındadır. Bozulmuş glukoz toleransında (IGF) açlık plazma glukozu 100 mg/dl altındadır fakat oral glukoz tolerans testi uygulandığında 2. saat plazma glisemi düzeyi 140-200 mg/dl arasındadır. Her iki durumda da normal veya normalin üst sınırında glikolize hemoglobin düzeylerine rastlanır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı sendrom X veya metabolik sendrom olarak bilinen insülin direnci ile yakın ilişki gösterirler. Yaşla, yüksek kan basıncı ile, kalp hızının artması ile, plazma trigliserid seviyesinin yükselmesi ile oral glukoz testindeki değişiklikler artmaktadır ve makrovasküler hastalık açısından artmış olan riske sahiptirler. Bir kısmından ilaçlar sorumludur, bir kısmından da genetik sendromlar veya diğer hormonal hastalıklar saptanır. Obezlerde daha sık görülürler ama her zaman insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkili değildir. IFG ve IGT klinik bir antite olmaktan çok gelecekte olası bir diyabet ve/veya kardiyovasküler hastalıklar açısından risk kategorilerini ifade ederler. ADA plazma açlık glukoz ölçümlerini (açlık kan şekeri) kolay ve hızlı uygulanabilirliği, hastalar açısından daha konforlu ve kabul edilebilir olması ve daha ucuz olması nedeniyle tarama

testi olarak önermektedir. Buna karşılık, WHO diyabet kriteri hala 2 saatlik oral glukoz tolerans testini içermektedir. Bozulmuş glukoz toleransı çok yaygın prevalansa sahiptir. Birleşik Devletlerindeki prevalansı % 11' dir. Bozulmuş açlık glukozu ise % 6.9-9.7 (13.4 milyon Amerikalı) oranında görülmektedir. Yeni ADA kriterlerine göre bu rakamlar daha yüksek olacaktır. Yaklaşık 41 milyon Amerikalı IFG ve IGT'li olarak hesaplanmaktadır. ABD'deki diyabetli sayısı yaklaşık 18.2 milyon yani % 6.3 iken 33 prediyabetik olarak bilinen IFG ve IGT'nin yüksek oranlarda olması diyabetin ve buna bağlı komplikasyonların açısından düşündürücüdür. Diyabet ABD' de en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmuştur. 60 yaş üzerindeki prevalansı şimdiden % 18.8' dir. IFG ve IGT' nin fizyopatolojileri heterojen bozukluklar grubu olmasıdır. Hiperglisemi, insülinin işlevinde veya salınımında bir azalmaya bağlıdır. Glukoz intoleransı ve diyabet metabolik sendromun parçası olduklarından , hiperinsülinemi, insülin direnci, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile yakından ilişkilidirler. Başlangıcında insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi vardır. Diyabete ilerleme genetik, çevresel ve kazanılmış faktörlerle olur. Sedanter yaşam ve diyet alışkanlıkları sonucunda obezite gelişir. Tip 2 diyabet hastalarının önemli kısmı obezlerdir ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Sigara, düşük lifli gıdalarla beslenme, aşırı doymuş yağlarla beslenme de değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. Etnik köken, yaş, cinsiyet, genetik faktörler, pozitif aile öyküsü, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon, dislipidemi öyküsü, düşük doğum ağırlığı ise değiştirilemez risk faktörleri arasında yer almaktadır. IFG ve IGT , diabetes mellitus için majör risk faktörleridir. 10 yıl içinde diyabete ilerleme %20-50 arasındadır. DM'e ilerlemede bazal glukoz seviyesi en önemli belirleyici faktördür. Kardiyovasküler risk faktörü oranları normal glukoz toleransı olanlar ile diyabetliler arasında bir yerdedir. Makrovasküler komplikasyon riskleri artmıştır (koroner arter hastalığı , gangren, stroke). Mikrovasküler komplikasyonlarda (retinopati, nöropati, nefropati) belirgin artış görülmemiştir. Ancak Abdella ve arkadaşları IGT olan 47 yaşında bir hastada nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliği, ayrıca fundoskopi ile görülen proliferatif retinopati tespit etmişlerdir (52). IFG ve IGT genelde semptom vermezler. Ama bu hastalarda özellikle hipertansiyon, obezite, dislipidemi hikayeleri mevcutsa inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonlar artmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yaşam tarzı müdahale

programlarının bu hastalarda diyabete ilerleyişi önlemede oldukça etkili oldukları tespit edilmiştir. Da Qing'in Çin'de yaptığı araştırmada IGT olan 577 vakada egzersiz ve diyetin tip 2 diyabet insidansında %42-46 azalmayı sağladığı görülmüştür (53). Benzer şekilde Amerika Birleşik Devletlerinde Diyabet Önleme Çalışmasının sonuçlarına göre diyet ve düzenli egzersizin IGT olan 3234 vakada tip 2 diyabet insidansını % 58 azaltmıştır. Yaşam tarzı müdahaleleri tüm etnik gruplarda , erkekler ve kadınlarda eşit düzeyde başarılı olmaktadır. Yine IFG ve IGT hastalarına medikal tedavi 34 olarak akarboz verilmesi ile diyabete ilerlemede %25 azalma görülmüştür. Aynı şekilde metformin tedavisi ile de aynı oranda başarı elde edilmiştir. Diyabet taramasında ADA'nın kullandığı IFG ile WHO'nun kabul ettiği IGT arasındaki tartışmalar devam etmektedir.

Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli bireyleri belirlemede 2. saat glukozun, açlık glukozundan daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın bu testin % 25'e varan test içi değişkenliği söz konusudur. Farklı çalışmalarda 3 aya kadar farklı zaman aralıklarında yeniden test edildiğinde , birinci testte IGT olduğu saptanan vakaların %35-75'i yeniden test edildiğinde normal olarak bulunmuştur. Hoorn çalışmasının son raporlarında herhangi bir kriter gere göre tanı konmuş diyabetlilerde veya IFG, IGT olarak sınıflandırılmış gruplarda mortalite açısından net bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (54). DECODE çalışması 10 prospektif Avrupa kohort çalışmasını analiz etmiştir. Bu çalışmada 30-89 yaşları arasında 7126 kadın, 15388 erkek dahil edilmiş ve hepsine 2 saatlik oral-glukoz testi uygulanmıştır. Ortanca izlem süresi 8.8 yıl ve tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler hastalık ve inme risk oranları hesaplanmıştır. 2. saat glukozunun tek başına tahmin değerine açlık glukozunun anlamlı bir ek katkı sağlamadığı görülmüştür. Buna karşın açlık glukoz kriterine 2. saat kriteri eklendiğinde tahmin gücü anlamlı derecede artmaktadır (55). Balkau ve arkadaşları Paris Prospektif Çalışmasının mortalite verilerini gözden geçirmişler ve ölüm riskinin yükselen açlık ve 2 saatlik glukoz seviyeleri ile sürekli olarak arttığını bulmuşlar. Son dönemde yapılmış 20 çalışmanın meta regresyon analizi yapıldığında Coutinho ve arkadaşları açlık, 1 ve 2 saatlik glukoz düzeylerinin yüksekliğinin kardiyovasküler olay riskini arttırdığını tespit etmişlerdir. Barr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IFG, IGT ve DM hastalarında kardiyovasküler riskler ve buna bağlı mortalite oranlarını araştırdılar. 10428 hasta üzerinde yapılan ve 5.2 yıl süren çalışma sonucunda IFG ve DM kardiyovasküler ve buna bağlı mortalite risk faktörü olarak

görülürken, IGT risk faktörü olarak tespit edilmedi (56). Yine benzer şekilde yeni IFG'nin (IFG 100) eski IFG ile (IFG 110) karşılaşmasını yapan çalışmalar yapıldı. Hung ve arkadaşlarının Tayvan'da 1411 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, IFG100 hasta gruplarının BMI(vücut kitle indeksleri), bel çevresi, arteriyel basınçları ve trigliserid düzeylerine bakıldı. Yeni IFG kriteri ile kardivasküler risk artışı arasında anlamlı ilişki bulundu (57). 35 Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma IFG ve IGT'nin aynı fizyopatolojiye sahip olduklarını gösterdiler. IFG ve IGT risk faktörleri değerlendirildi. Risk faktörleri olarak bel kalça oranları, Trigliserid, HDL kolesterol, kan basınçları, açlık plazma glukoza ve bunlarla ilişkili metabolik sendrom ve insülin dirençlerine bakıldı. Sonuçlar IFG ve IGT gruplarının aynı risk faktörlerine sahip olduklarını gösterdi (58). Yine Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) grup, IFG ve IGT ile ilgili yapılmış 156 çalışmayı metanaliz etmişler ve şu sonuçları elde etmişler. Diabetes mellitusa ilerleme IFG de %1.60-23.44, IGT'de %1.83-34.12 ,hem IFG hemde IGT olan grupta %9.96-14.95 arasında bulundu. Nonfatal Kardiyovasküler riskler; aterotromboz, nonstetonik ateroskleroz, klinik MI,Koroner anjiyoplasti, inme ,anjina, kalp yetmezliği ve bunların kombine durmları değerlendirildi ve bu riskler IFG'de % 0.63 – 9.68 , IGT'de 11.58-12.39 olarak bulundu. Fatal kardiyovasküler riskler; iskemik kalp hastalıkları,kardiyoserebrovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıklarını kapsayan riskler ,IFG'de % 0.10-1.54 ,IGT'de % 0.06-0.76 arasında bulundu. Mortalite riskleri; tüm nedenler dahil edilmiş. Kanser ve siroz dahil tüm mortalite oranları, IFG'de %0.56-1.39 , IGT'de % 0.09-2.44 bulundu. Tedavilerinde diyet ve egzersiz programları ile IFG ve IGT hastalarının diyabete ilerlemele rölatif riskleri % 54 azaltıldı. Akarboz tedavisi ile rölatif risk azalması % 25 bulundu. Metformin ile rölatif risk %25 azaldı. Yine Thiazolidinedione troglitazon ile de benzer sonuçlar alındı. Enalapril tedavisi plasebo ile aynı bulundu (59).

İNSULİN ve IGF -1

İnsülin karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlama ve normal metabolizma için gerekli bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanması ve kullanımını uyarır. İnsülin ayrıca protein ve lipid metabolizmasında önemli role sahiptir. İnsülinin diğer etkileri

ise kaslarda potasyum transportunun, adipositlerde hücrel farklılaşmanın, overlerden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumudur.

İnsülin etkisi, hedef hücrelerin plazma membranındaki özel yüksek afiniteli transmembran glikoprotein yapısında olan reseptörleri ile etkileşime girmesi ile başlar. Bunu hedef hücredeki transport, metabolik ve sentez yollarını içine alan anabolik hücre içi olaylar takip eder. İnsülinin pleiotropik etkileri heksokinazın stimülasyonu, hücre içine aminoasit ve iyon girmesi, glukoz taşıyıcıları, insülin benzeri büyüme faktörü 1-2 reseptörleri ve transferin reseptörleri gibi membranla ilişkili proteinlerin hücrel dağılımı, fosforilasyon enzimleri sitrat liyaz, asetil koenzim A karboksilaz ile defosforilasyon enzimleri glikojen sentetaz puri vat dehidrojenaz, hormon duyarlı lipazın, hücre içi enzim aktivitelerinin modülasyonu, pirüvat kinaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz için gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve hücre büyümesinin sağlanması içerir. İnsülin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar insülinin reseptöre bağlanması, hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt insülin direncine yol açabilir.

C PEPTİD

C-Peptid biyolojik aktiviteden yoksundur, fakat insülinin yapısını sağlamak için zorunlu gibi görünmektedir. Her ne kadar insülin ve C-Peptid portal dolaşıma eşit miktarlarda salgılsalar da, C-Peptidin açlık konsantrasyonları, C-Peptidin yarı ömrünün insülin konsantrasyonlarından daha uzun olmasından dolayı (yaklaşık 35dk), insülinde 5-10 kat daha yüksektir. Karaciğer C-Peptidi ayrıştırır. C-Peptid, böbrekler tarafından dolaşımdan temizlenir ve parçalanır, bir parçası da idrarda değişmeden atılır. C-Peptid ölçümü insülin ölçümüne göre bazı avantajlar sunar. Karaciğer metabolizması ihmal edilebilir olduğundan, C-Peptid konsantrasyonları β - hücre fonksiyonunun periferik insülin konsantrasyonlarına göre daha iyi bir belirteçdir. Ayrıca C-Peptid deneyleri eksojen insülini ölçmez ve insülinin radyoimmunoassay ile ölçümlerinde insülin antikoru ile çapraz reaksiyona girmez. Bazal ya da uyarılmış (glukagon ya da glikozla) C-Peptid konsantrasyonları bir bireyin insülin salgılama kapasitesi ve oranının bir ölçüsü olabilir. C-Peptid ölçümleri insüline karşı gelişen antikoru ile reaksiyona girmez. Ancak çeşitli yöntemsel sorunlar ölçüm yöntemleri arasında çok fazla değişkenlik oluşturur .

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, T.C.S.B. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiş ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Ocak 2015- Mart 2017 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 18-38 yaş arası 40, 50 gr OGTT sonucu negatif gelen gebe ile; 40, 50 gr OGTT sonucu pozitif gelip 100 gr OGTT sonucu negatif gelen gebe çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya katılanların detaylı tıbbi öyküleri alındı, yaş, cinsiyet, öz ve soygeçmiş gibi demografik verileri kaydedildi. Tüm olguların gebelik yaşları , gravida , pariteleri kaydedildi. Geçirilmiş sezaryen nedeniyle elektif sezaryen planlanan hastalar çalışma kapsamına alındı. Gebelik öncesinde Tip I veya Tip II diyabeti olanlar, çoğul gebelikler, karaciğer, böbrek ve endokrinopatik hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan tüm gebelere 24-28. haftalar arası herhangi bir zamanda 50 gr glukoz tarama testi yapıldı. 50 gr OGTT de 1. saat eşik değer 140 mg/dl kabul edildi. Sonucu 140 mg/dl nin altında çıkan gebeler kontrol grubu kabul edildi. Sonucu 140 mg/dl nin üstünde çıkan gebelere 100 gr OGTT yaptırıldı. 100 gr OGTT için eşik değerler Amerikan Diabet Derneği (ADA) nin kabul ettiği açlık 95 mg/dl, 1. Saat 180 mg/dl, 2.saat 155 mg/dl, 3.saat 140 mg/dl kullanıldı. 100 gr OGTT de tek bir değeri eşik değeri aşanlar 100 gr Bozulmuş OGTT olarak değerlendirildi. Eğer iki eşik değeri aşılmışsa bunlarda Gestasyonel Diyabetes Mellitus olarak kabul edildi. GDM olanlar diyet ve/veya insülin tedavisi için Diyabet polikliniğine yönlendirildi. 100 gr OGTT sonucu tüm değerleri normal olarak gelenler çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm gebelerden sezaryen öncesi 1 tüp (sarı kapaklı biyokimya tüpü) ve sezaryen esnasında bebek çıktıktan sonra umbilikal kordan 1 tüp (sarı kapaklı biyokimya tüpüne) kan alındı. Kanlar en geç 2 saat içerisinde santrifüje edilip serum kısımları kullanılacak şekilde ayrıştırıldı. Analiz edilinceye kadar -80 santigrad derecede donduruldu.

İnsülin düzeyleri ölçümü için tek bir kit kullanıldı. Ölçüm kiti olarak DPC kullanıldı. Radyoimmünassay yöntemiyle Packard Gama Sayıcı Analizatörde bakıldı.

C peptid ölçümleri “DPC C-peptide double antibody (KPED1 Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA)” kitleri kullanılarak RIA ile yapıldı.

IGF 1 düzeyi ise Biosource firmasına ait IGF-1-ELİSAkiti (Cat No:KAPB 2010 Biosource Europe S.A. Nivelles, Belgium) kullanılarak ELISAYöntemi ile çalışıldı.

Tüm analizler SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi ile araştırıldı. İki nümerik değişken arasındaki ilişkinin analizinde Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. İki bağımsız ortalama veya iki bağımsız medyan Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Eşik değer tayini için ROC Analizi ve Youden İndeksi Metodundan yararlanıldı. Çok değişkenli analiz yöntemi olarak Lojistik Regresyon Yöntemi seçildi. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.).

BULGULAR

Tablo1 .50 gr OGTT ile incelenen diğ er değ iř kenler arasındaki iliş ki

	50gr OGTT≥140 (n=40)	50gr OGTT<140 (n=40)	P
Yaş (Ortalama±SS)	26.9±6.3	26.9±7.5	0.981
Gravida (Medyan, Min-Maks)	2 (2-4)	2 (2-4)	0.850
Parite(Medyan, Min-Maks)	1 (1-3)	1 (1-3)	>0.999
Gebelikyař ı (gün) (Ortalama±SS)	273.2±2.1	273.2±2.3	0.812
50gr OGTT(Ortalama±SS)	153.8±8.6	101.2±14.3	<0.001
C-Peptit(Ortalama±SS)	10.0±3.2	4.0±2.2	<0.001
İnsülin(Ortalama±SS)	40.3±19.6	9.7±7.5	<0.001
IGF-1(n, %)			
Düş ük	14 (%35)	32 (%80)	<0.001
Yüksek	26 (%65)	8 (%20)	

Yaş ortalama, 50gr OGTT≥140 grubunda 26.9±6.3 ve 50gr OGTT<140 grubunda 26.9±7.5 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı (p=0.981).

Gravidamedyan, 50gr OGTT≥140 grubunda 2 (2-4) ve 50 gr OGTT<140 grubunda 2 (2-4) olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun medyangravidaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı (p=0.850).

Paritemedyan, 50gr OGTT \geq 140 grubunda 1 (1-3) ve 50gr OGTT<140 grubunda 1 (1-3) olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun medyan pariteleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0.999$).

Gebelik yaşı ortalama, 50gr OGTT \geq 140 grubunda 273.2 \pm 2.1 gün ve 50 gr OGTT<140 grubunda 273.2 \pm 2.3 gün olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun gebelik yaşı ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.812$).

50 gr OGTT ortalama, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 153.8 \pm 8.6 ve 50gr OGTT<140 grubunda 101.2 \pm 14.3 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun 50 gr OGTT ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

C-Peptit ortalama, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 10.0 \pm 3.2 ve 50 gr OGTT<140 grubunda 4.0 \pm 2.2 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun C-Peptit ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

İnsülin ortalama, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 40.3 \pm 19.6 ve 50 gr OGTT<140 grubunda 9.7 \pm 7.5 olarak hesaplandı. İncelenen iki grubun İnsülin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

IGF-1, 50 gr OGTT \geq 140 grubunda 14 (%35) hastada düşükken, 26 (%65) hastada yuksekti ve 50 gr OGTT<140 grubunda 32 (%80) düşükken, 8 (%20) hastada yuksekti. Incelenen iki grupta IGF-1 yuksekligi acısından farklılık saptandı (p<0.001)

Incelenen iki grubun insülin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0.001).

Incelenen iki grupta IGF-1 yuksekligi acısından farklılık saptandı (p<0.001).

Tablo2. 50gr OGTT ile incelenen diğ er değı şkenler arasındaki ilişki

	50gr OGTT					
	Toplam		\geq 140		<140	
	r	P	R	p	r	p
Yaş	0.073	0.519	0.043	0.794	0.280	0.081
Gravida	0.066	0.563	0.056	0.731	0.280	0.080
Parite	0.070	0.537	0.024	0.885	0.257	0.109
Gebelikyaşı (gün)	0.013	0.907	0.108	0.508	-0.158	0.331
C-Peptit	0.832	<0.001	0.755	<0.001	0.477	0.002
Insülin	0.792	<0.001	0.707	<0.001	0.223	0.167

Yaş ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.073$, $p=0.519$). Yaş ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT \geq 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.043$, $p=0.794$). Yaş ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT < 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.280$, $p=0.081$).

Gravida ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.066$, $p=0.563$). Gravida ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT \geq 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.056$, $p=0.731$). Gravida ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT < 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.280$, $p=0.080$).

Parite ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.070$, $p=0.537$). Parite ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT \geq 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.024$, $p=0.885$). Parite ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT < 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.257$, $p=0.109$).

Gebelik yaşı ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.013$, $p=0.907$). Gebelik yaşı ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT \geq 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.108$, $p=0.508$). Gebelik yaşı ile 50 gr OGTT arasında 50 gr $OGTT < 140$ olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=-0.158$, $p=0.331$).

C-Peptit ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptandı ($r=0.832$, $p<0.001$). C-Peptit ile 50 gr OGTT arasında 50 gr OGTT \geq 140 olan hastalarda anlamlı ilişki saptandı ($r=0.755$, $p<0.001$). C-Peptit ile 50 gr OGTT arasında 50 gr OGTT $<$ 140 olan hastalarda anlamlı ilişki saptandı ($r=0.477$, $p=0.002$).

İnsülin ile 50 gr OGTT arasında tüm hastalarda anlamlı ilişki saptandı ($r=0.792$, $p<0.001$). İnsülin ile 50 gr OGTT arasında 50 gr OGTT \geq 140 olan hastalarda anlamlı ilişki saptandı ($r=0.707$, $p<0.001$). İnsülin ile 50 gr OGTT arasında 50 gr OGTT $<$ 140 olan hastalarda anlamlı ilişki saptanamadı ($r=0.223$, $p=0.167$).

Tablo3. 50 gr OGTT ile IGF-1 arasındaki ilişki

50gr OGTT	IGF-1				p
	Düşük	Yüksek			
	n	Ortalama \pm SS	n	Ortalama \pm SS	
Toplam	46	115.7 \pm 26.4	34	143.4 \pm 24.4	<0.001
\geq 140	14	151.1 \pm 6.9	26	155.2 \pm 9.2	0.415
<140	32	100.2 \pm 13.4	8	105.1 \pm 17.7	0.220

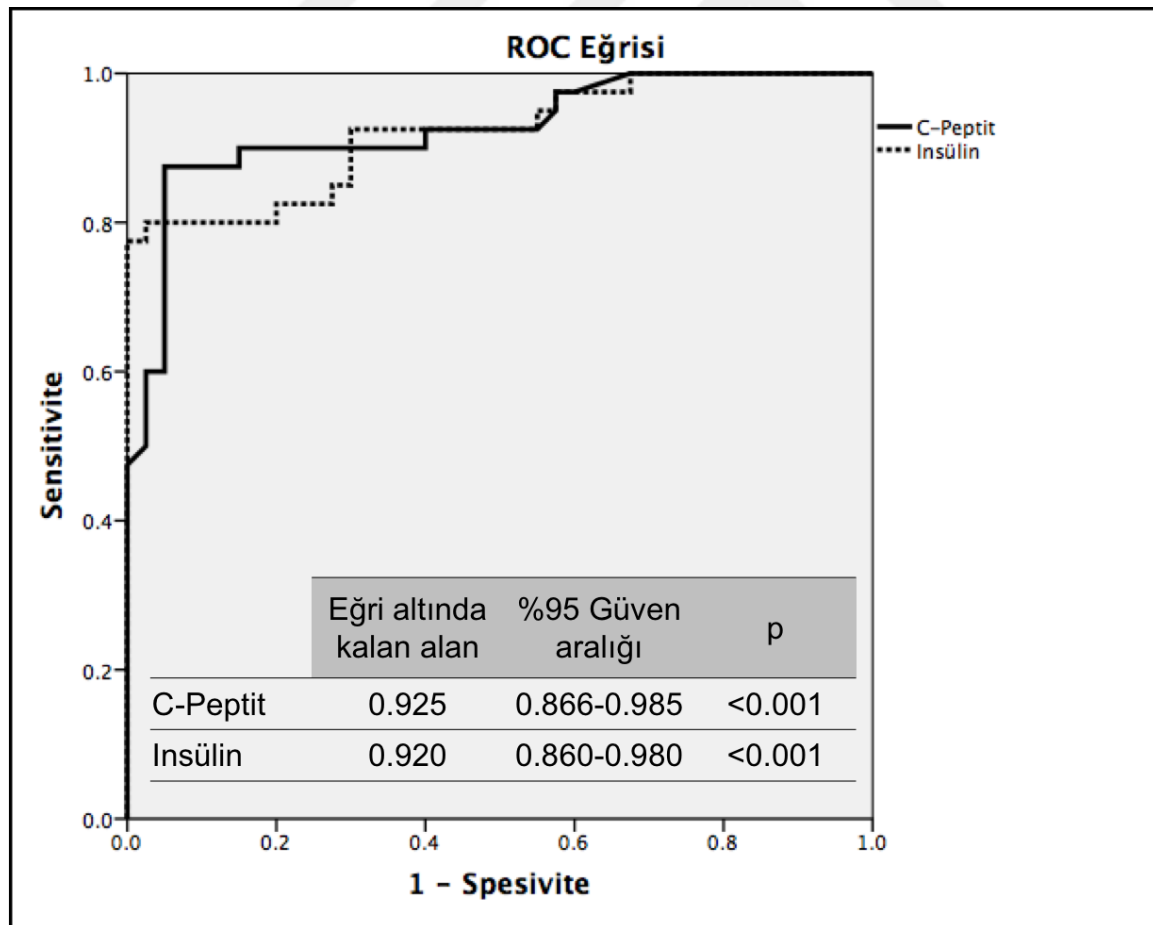
Tüm hastalarda, IGF-1 düşük olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 115.7 \pm 26.4 ve IGF-1 yüksek olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 143.4 \pm 24.4 olarak

hesaplandı. IGF-1 düşük ve yüksek olan grupların 50 gr OGTT ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

50 gr OGTT \geq 140 olan hastalarda, IGF-1 düşük olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 151.1 ± 6.9 ve IGF-1 yüksek olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 155.2 ± 9.2 olarak hesaplandı. IGF-1 düşük ve yüksek olan grupların 50 gr OGTT ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.415$).

50 gr OGTT $<$ 140 olan hastalarda, IGF-1 düşük olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 100.2 ± 13.4 ve IGF-1 yüksek olan hastalarda 50 gr OGTT ortalama 105.1 ± 17.7 olarak hesaplandı. IGF-1 düşük ve yüksek olan grupların 50 gr OGTT ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p=0.220$).

Figür1. ROC Analizi



Yapılan ROC Analizinde;

C-Peptit düzeyinin, 50 gr OGTT \geq 140 durumunu öngörülebileceği saptandı. Eğri altında kalan alan 0.925 (0.866-0.985) istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

İnsülin düzeyinin, 50 gr OGTT \geq 140 durumunu öngörülebileceği saptandı. Eğri altında kalan alan 0.920 (0.860-0.980) istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo4. Eşik değer analizi

	50gr OGTT \geq 140	50gr OGTT <140	Sensitivite	Spesivite	Doğruluk
C-Peptit(n, %)					
\geq 7.2	35	2	%87.5	%95.0	%91.3
<7.2	5	38			
İnsülin (n, %)					
\geq 22.75	32	1	%80.0	%97.5	%88.8
<22.75	8	39			

C-Peptit \geq 7.2 eşik değerinin, 50 gr OGTT \geq 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %87.5, bu eşik değerinin altında 50 gr OGTT<140 olan hastaları tayin etme olasılığı %95.0 ve testin doğruluk olasılığı %91.3 olarak hesaplandı.

İnsülin ≥ 22.75 eşik değerinin, 50 gr OGTT ≥ 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %80.0, bu eşik değerinin altında 50 gr OGTT < 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %97.5 ve testin doğruluk olasılığı %88.8 olarak hesaplandı.

Tablo5. Lojistik regresyon analizi

	OR	%95 Güven aralığı	p
C-Peptit ≥ 7.2	30.0	1.985-453.6	0.014
İnsülin ≥ 22.75	12.8	0.575-282.6	0.107
IGF1 Yüksek	0.5	0.049-5.335	0.576

Yapılan çok değişkenli analizde, sadece C-Peptit değişkeninin 50 gr OGTT ile ilişkili bağımsız bir değişken olduğu saptandı. C-Peptit ≥ 7.2 olan hastalarda 50 gr OGTT ≥ 140 olma ihtimali C-Peptit < 7.2 olan hastalara kıyasla 30 (1.985-453.6) kat daha fazla bulundu (0.014).

TARTIŞMA

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), gebelikte ilk kez ortaya çıkan ya da gebelikte fark edilen her derecedeki glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmasına karşın, tanısı, taraması, takibinde ve tedavisindeki tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. GDM gebelikte anne ve fetüste morbidite ve perinatal mortaliteyi arttıran nedenler arasında ön sırada yer alırken GDM' li gebelerde fetal kayıp ve hastalık oranları normal gebelere kıyasla yaklaşık dört kat artmıştır. Tarama için kullanılan glukoz tolerans testleri konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır. Dünyada en yaygın tarama testi olarak 50 gr , bir saatlik glukoz testi kullanılmakta ve GDM'yi yakalamadaki duyarlılığı % 60-80 arasındadır. Tanısal test olarakta 100 gr OGTT kullanılmaktadır.

Bu çalışmada 50 gr OGTT değerleri negatif olan gebelerle 50 gr OGTT değeri pozitif 100 gr OGTT değerleri negatif olan gebelerin kordon kanından alınan örneklerde insülin,IGF-1 ve C-peptid düzeyleri kıyaslandı.

İncelenen iki grubun C-Peptit ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

İncelenen iki grubun İnsülin ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

İncelenen iki grupta IGF-1 yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

Fetal dönemde fetüs gelişiminin insülin ve IGF-1 kontrolünde geliştiği bilinmektedir. Dolayısıyla çalışmamızın kontrol grubunun fetüsleriyle kıyaslandığında , hasta grubunun fetüslerinin daha iri olacağı düşünülmektedir.

Hollingsworth, Moore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 50 gr glukoz tarama testinin anormal fakat 100 gr OGTT'nin normal olduğu vakalarda da % 11-12 oranında makrozomi saptanmıştır. Bu durum bizim yaptığımız çalışmayla benzer özellik sergilemektedir.

Sacide Karakaş ve arkadaşlarının yenidoğanlarda yaptığı bir çalışmada igf 1 düzeyi ile baş çevresi uzunluğunun korelasyon gösterdiği anlaşılmıştır.

Klinik pratiğimizde 50 gr OGTT sonucu pozitif gelse dahi 100 gr OGTT sonucu negatif gelen hastalar diabet tanısı almamakta ve takipten çıkarılmaktadır. Fakat bu çalışmamızda kontrol grubu ve hasta grubu arasında insülin, c peptid ve IGF 1 düzeyinde saptanan farklılıkların hem maternal hem de fetal etkilerinin olabileceği öngörülebilir. Bu yüzden 50 gr OGTT sonucu pozitif gelen hastalar 100 gr OGTT sonucu negatif gelse dahi yakın takip edilmeli kontrol altında tutulmalıdır.

Ayrıca yapılan ROC Analizinde;

C-Peptit düzeyinin, 50 gr OGTT \geq 140 durumunu öngörülebileceği saptandı. Eğri altında kalan alan 0.925 (0.866-0.985) istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

İnsülin düzeyinin, 50 gr OGTT \geq 140 durumunu öngörülebileceği saptandı. Eğri altında kalan alan 0.920 (0.860-0.980) istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0.001$).

C-Peptit \geq 7.2 eşik değerinin, 50 gr OGTT \geq 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %87.5, bu eşik değerinin altında 50 gr OGTT $<$ 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %95.0 ve testin doğruluk olasılığı %91.3 olarak hesaplandı.

İnsülin \geq 22.75 eşik değerinin, 50 gr OGTT \geq 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %80.0, bu eşik değerinin altında 50 gr OGTT $<$ 140 olan hastaları tayin etme olasılığı %97.5 ve testin doğruluk olasılığı %88.8 olarak hesaplandı.

Çalışmamız gösterdi ki insülin ve c-peptid düzeyleri tarama testinin pozitifliğini öngörebilir. Bu yüzden insülin ve c peptid düzeylerinin ölçümü 50 gr OGTT nin yerini alabilir. Bu sayede gebeler nispeten zor olan 50 gr glukozu içme yükünden kurtulabilir.

Fakat doğum sonrası bebek takiplerini içermediği için bebeklerin doğum kilolarının bilinmemesi , bebeklerin ve annelerin daha sonra geçirdiği hastalıkların bilinmemesi çalışmamızın kısıtlılığıydı.

SONUÇ

Özetle 50 gr OGTT sonucu negatif gelen gebelerle , 50 gr OGTT sonucu pozitif gelip 100 gr OGTT sonucu negatif gelen gebeler arasında insülin, c peptid ve IGF 1 düzeyleri bakımından anlamlı farklılık saptandı. Bu yüzden 100 gr OGTT sonucu negatif gelse dahi olası maternal ve fetal komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca insülin ve C peptid düzeyleri 50 gr OGTT sonucunun 140 mg/dl nin üzerinde çıkmasını öngörebilir. Bu durum tarama testi açısından önemli sonuçlar doğurabilir. Fakat bunun için daha geniş çaplı araştırmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley EG. Management of gestational diabetes mellitus. *American Family Physician*, 2003, 68: 1767-1772.
2. Harris SB, Caulfield LE, Sugamori ME, Whalen EA, Henning B. The epidemiology of diabetes in pregnant Native Canadians. A risk profile. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1422-1427.
3. Mazze RS, Krogh CL. Gestational diabetes mellitus: now is the time for detection and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 1992, 67: 995-1002.
4. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2005, 192: 989-997.
5. Fan ZT, Yang HX, Gao XL, Lintu H, Sun WJ. Pregnancy outcome in gestational diabetes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006, 94: 12-18.
6. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 1998 ;(2):B1-B167.
7. Sheffied JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemi and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:6A.
8. Engeigau MM: Comparison of fasting and 2-hour giucose and HbA levels for diagnosing diabetes; diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-791.

9. Geilis SS, Hsia DY: The infant of diabetic mother. *Am J Dis Child* 1999;97:11
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
11. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2003;20:506.
12. Catalano P. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667.
13. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991;2:83-8.
14. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed. , N. J . Philadelphia , 1999;964-99.
15. Karam JH: *Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy*. 1992. Vol 21, 2:433-456.
16. Brody A, Veland K, Kase N: *Endocrine disorders in pregnancy*. Appleton and Lange, 1989; 247-272.
17. Kühl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, 56 Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991 .(40) 3:18-24.
18. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy, Fuchs F, Kloppner A. (Eds): *Endocrinology in pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; 1983. pp 161- 175.
19. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to cortisol in late pregnancy. *Br Med J* 1970.1:657.
20. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: Effect of postmaturity. *Metabolism* 1983;32:333-341.
21. Sepe SJ., Connell FA, Geiss LS, et al: Gestational diabetes: Incidence, maternal characteristics, and perinatal outcome. *Diabetes* 1985.34:13.

22. Milunsky A: Prenatal diagnosis of neural tube defects. The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women, *Am J Obstet Gynecol*, 1982; 142:1030.
23. Kucero J: Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women, *J Reprod Med*, 1971;7:73.
24. Rauland TW, Hubbell JP, Nadas AS: Congenital heart disease in infants of diabetic mothers, *J Pediatr*, 1973;8:815.
25. Sadler TW, Hunter ES: Hypoglycemia: how little is too much for the embryo? *Am J Obstet Gynecol*.
26. Berkovitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clinics in perinatology* 1998; 25: 873-85.
27. Moda M, Haikin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
28. Yariv Yogev, MD. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 1655-60.
29. Ostlund I. Maternal and fetal outcomes if gestational impaired glucose tolerance is not treated. *Diabetes Care* 2003;26:2107-2111 .
30. Coustan DR: Delivery timing mode and management, mReece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices* p.525. New York: Churchill Livingstone.
31. Bjork O, Persson B: Villous structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin dependent diabetic women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 3:37,1981.
32. Olofsson P, Sjoberg NO, Solum T, Svenaingsen NW: Changing panorama of perinatal and infant mortality in diabetic pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol Scand* 63(5):467, 1994.
33. Roberts AB, Pattison NS: Pregnancy in women with diabetes mellitus twenty years experience 1968-1987, *N Z Med J* 9: 103(889):21 1,1990.

34. John B O'Sullivan: Diabetes Mellitus After GDM. Diabetes 40:131,1991.
35. Buschard, I Buch, M Molsted-Pederson, P Hougaard, C Koni: Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. British Med J 294:275,1987
36. James E Everthart, David J Pettitt, Peter H Benneî sevi VWilliam C; Knowvler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 41:235,1992.
37. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M: Recurrence of gestafonal diabetes mellitys, Obstet Gynecol 30:755,1992.
38. Metzger BE, Coustan DR. Summary and Recornmesdations ofthe Fourth International VWorkshop-Conferance on Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1998;21 :B161-7.
39. F.W.F. Hana. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabet. Med,2002.
40. Ray R, Heng BH, Lim C, Ling SL. Gestational diabetes in Singaporean women : use of the glucose challenng test as a screening test and identification of high risk factors. Ann Acad Med Singapore 1996;25:504-508.
41. ACOG Technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. Int J Gynecol Obstet 1995,48:331-339.
42. Carr S. Screening for gestational diabetes mellitus: a perspective in 1998, diabetes Care1998;21:B14-8.
43. Wen SM. Impact of prenatal glucose screening on the diagnosis of gestational diabetes and on pregnancy outcomes. Am j Epidemiol 152:1009-14.
44. Lamar ME. Jelly beans as an alternative yo a 50 gram glucose beverage for gestational diabetes screening. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1154-7.
45. VWatson WJ. Screeing for glycosuria during pregnancy. South Med J 1990;83:156.
46. Jowett NI. Screening for diabetes in pregnancy : is rabdom blood glucose enough? DiabetMed1987;4:160-3.

47. Perruchini D. Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus. *BMJ* 1999;319:812-5.
48. Coustan DR, Carpenter MW. The diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1998;21:B5-8.
49. Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. Report of the Pregnancy and Neonatal Care Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabet Med* 1996; 13: S43-S53.
50. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;23:1039 - 57.
51. Olivia A Henry, Norman A: Beischer Long term implication of gestational diabetes for the mother. *Bailliere's Clin Obstet and Gyn* 5:2,1991 .
52. Abdella N, Salman A, Moro M, Classical microangiopathic diabetic complication in the absence of overt diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;8:283-6.
53. Pan X-R , Li G-W, J-X et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance : the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
54. De Vegt F, Dekker JM, Stehouer CDA et al. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the World Health Organization and Diabetes Association glucose tolerance categories. *Diabetes Care* 2000;23:40-44.
55. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. Comparison of fasting and 2-hour glucose criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-404.
56. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn et al. Risk of the cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance : the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Circulation* 2007 Jul 10;116(2):151-7.

57. Hung WW, Chang CJ, Lee YJ et al. Metabolic risk factors in southern Taiwanese with impaired fasting glucose of 100 to 109 mg/dL. *Metabolism*. 2007 Apr;56(4):528-32.

58. Lin JD, Wan HL, Li JC, Wu CZ, Kuo SW, Hsieh CH, Lian WC, Lee CH, Kao MT, Pei D. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose share 59 similar underlying pathophysiologies. Department of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Buddhist Tzu Chi General Hospital and College of Medicine, Tzu Chi University, Taipei, Taiwan, ROC. *Tohoku J Exp Med*. 2007 Aug;212(4):349-57.

59. Advancing Excellence in Healthy Care ,number 128 ,september 2005

