



'ACOG Diyor ki!'

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

Özeti Yapan: Dr. Namık Demir

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) gebelik sırasında en sık karşılaşılan tıbbi komplikasyonlardan biridir. Bu konuları ilgilendiren son zamanlarda yapılmış bir çok geniş ölçekli çalışmalara karşılık, GDM'un tanı ve tedavisi ile ilgili tartışmalar halen sürmektedir. Bu belgenin amacı 1) GDM'un anlaşılması ile ilgili bilgilerin kısaca gözden geçirilmesi; 2) Uygun olarak düzenlenmiş klinik çalışmalar ile desteklenmiş tedavi önerileri sağlamak; 3) mevcut bilgilerdeki boşlukları belirleyerek, bunlara göre gelecekte yapılacak çalışmalar yön vermektir.

BİLİMSEL ARKA PLAN:

Tanım ve Sıklık

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), kadınlarda gebelik sırasında başlayan yada tanınan karbonhidrat intoleransı durumudur. GDM prevalansı, belirli bir nüfus ya da etnik gruptaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişir. Gebeliklerin %6-7'sinin diyabetes mellitus (DM) ile komplike olduğu ve bunların da yaklaşık olarak %90'ının GDM olduğu tahmin edilmektedir. İspanyol kökenlilerde, Afrika kökenli Amerikalılarda, Amerikan yerlilerinde, asyalılarda ve Pasifik adalarında yaşayan kadınlarda GDM prevalansının arttığı bulunmuştur. Tüm dünyada obezitenin ve sedanter yaşam biçiminin atması ile birlikte DM sıklığı artmaktadır.

Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

GDM olan kadınlar, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, ve sezaryen ile doğum açısından ve eşlik eden muhtemel morbiditeler açısından artmış risk altındadırlar. Daha da önemlisi GDM'u olan kadınlar ileriki yaşamlarında da diyabetes gelişmesi açısından artmış risk taşımaktadırlar. GDM'u olan kadınların %50 kadarının doğumdan sonraki 22-28 yıl içerisinde diyabete yakalanacağı öngörülmektedir. Tip 2 DM'a dönüşüm etnik yapıdan ve obezite sıklığından etkilenebilir. Örneğin GDM'u olan Latin Amerikalı kadınların %60'ında, sözkonusu gebeliklerinden 5 yıl sonra Tip 2 DM gelişebilir.

GDM olan gebelerin bebekleri de makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, müdahaleli doğum, omuz distozisi ve doğum travması açısından da artmış risk altındadırlar. Maternal hiperglisemi ile fetal makrozomi ve diğer olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkiler Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması ile gösterilmiştir. Bu çok merkezli uluslararası çalışmada, maternal glukoz düzeyleri ile



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye

sezaryen ile doğum, 90 percentile üzerinde doğum ağırlığı, klinik neonatal hypoglisemi ve fetal hiperinsülinemi arasında sürekli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada GDM tanısı için kullanılan 75 Gm 2 saatlik oral glukoz tolerans testinin (OGTT) her bir değerindeki artışlar, bu sonuçlardaki kademeli artışlar ile birliktedir.

Tarama Pratikleri, Tanısal Eşik Değerler ve Tedavi Yararları

Tarihsel olarak GDM taraması, gebenin öncelikle esas olarak geçmiş obstetrik sonuçlar ve ailede tip2 DM öyküsüne dayanan obstetrik tıbbi öyküsünün alınmasından oluşuyordu. 1973 yılında O'Sullivan ve Mahan 50 g 1 saatlik oral glukoz tolerans testini önerdi. Bu test yaygın olarak kullanılır hale geldi. Amerikadaki obstetrik gurupların %95'i, 50g 1 saatlik OGTT kullanarak universal tarama yaptıklarını bildirmişlerdir. Ancak tüm gebelerin GDM için taranmasının toplam yararı ile ilgili tutarlı bilgiler eksiktir.

GDM'ü tanımak için kişisel yada ailesel diyabet öyküsü, önceki kötü obstetrik sonuçlar, glukozüri yada obezite gibi geleneksel tarihi tarama yöntemlerinin kullanılması ile GDM olan kadınların yaklaşık olarak yarısı tanı alamayacaktır. Gestasyonel DM ile ilgili 5.Uluslararası Workshop Toplantısında, GDM yönünden düşük risk gurubuna giren kadınlarda tarama yapılmasının maliyet etkin olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu düşük risk gurubuna giren kadınların oranı toplumun %10'unu oluşturmaktadır ve bu gurubu taranmaması gereken gurup olarak ayırmak tarama işlemini gereksiz olarak daha karmaşık hale sokmaktadır.

Klinik Düşünceler ve Öneriler

► Gestasyonel diabetes mellitus nasıl tanınmalıdır?

Tüm gebe kadınlar ya gebeden tıbbi öykü alınarak, klinik risk faktörlerine bakılarak yada kan şeker düzeylerini gösteren laboratuvar tarama testleri ile taranmalıdır. Tarama genellikle 24-28. Haftalar arasında yapılmalıdır. Risk faktörü taşıyan gebelere (GDM öyküsü olanlar dahil) gebelerde tanı konmamış tip 2 DM için erken gebelikte de tarama önerilir (Bakınız Tablo 1). Eğer erken tarama testi sonucu negatif ise yüksek riskli gebelere 24-28. Haftalarda taramanın tekrar edilmesi önerilir. Amerikada tarama amacı ile önce 50 g glukoz solüsyonu içilmesinin ardından 1 saat sonra venöz glukoz bakılmasına dayanan 2 basamaklı yaklaşım uygulanmaktadır. Kan şeker düzeyi eşik değeri aşan bireylere 100 g 3 saatlik OGTT yapılır.

GDM tanısında tek basamaklı 75 g 2 saatlik OGTT de kullanılmaktadır ve diğer kuruluşlar tarafından önerilmektedir. 2010 yılında International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG), HAPO çalışmasının sonuçlarını dayanarak yeni tanı kriterlerini önermek için bir çalışma konferansı düzenledi. Bu toplantıda, uzman görüşlerine dayanılarak, GDM tanısı için kan şekeri eşik değerlerini



Tablo1. Gestasyonel Diyabetes'i Taramak için Erken Tarama Stratejileri

- Aşağıdaki risk faktörlerini taşıyan kadınlar erken tarama için adaydırlar.
 - Özgeçmişinde gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü olanlar,
 - Bilinen glukoz metabolizma bozukluğu olanlar,
 - Obezitesi olanlar (VKI≥30 olanlar)
- Eğer GDM tanısı konmadıysa, kan glukoz testi 24-28. Hf da tekrarlanmalıdır

belirlemek amacı ile çeşitli kötü sonuçlar için 1,75 odds oranının (toplum ortalaması ile kıyaslandığında) kullanılması kararlaştırılmıştır. IADPSG gebelik sırasında universal olarak 75 g 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir. Eğer 75 g 2 saatlik OGTT testinde tek bir sonuç eşik değerde çıkarsa yada aşarsa (Açlık: 92 mg/dL; 1.saat:180 mg/dL; 2.saat: 153 mg/dL) GDM tanısı konulmaktadır. Bu yaklaşımla bakıldığında bazı alt guruplarda GDM'ü olan kadınların oranı daha yüksek bulunsa da, Amerika'daki gebe popülasyonunun yaklaşık olarak %18'inde GDM olduğu belirlenir. American Diabetes Association (ADA), bu eşik değerlerin GDM sıklığını arttıracaklarını kabul ederek IADPSG kriterlerini benimseyerek onaylamıştır.

IADPSG kriterlerine dayanılarak daha fazla GDM tanısı konulan gebeler ile ilgili olarak tedavi girişimleri ile ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen ait bilgiler yoktur. Bu fazladan GDM tanısı alan gebeler, geleneksel kriterlere göre GDM tanısı alan gebeler ile kıyaslandığında kötü sonuçlar açısından belki de düşük risk gurubuna girebilirler ve uygulanan girişimlerden benzer yararı göremeyebilirler.

2013 yılında Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development konsensüs oluşturma toplantısında sağlık bakımı verenlere, 2 saatlik OGTT ile GDM tanısı konulduğunda anne ve yenidoğan sonuçlarında klinik olarak belirgin bir iyileşme olduğunu gösteren kanıtlar olmadığından ve sağlık harcamalarında önemli artışlara yol açtığından , GDM tanısı için iki basamaklı tarama yöntemine devam etmelerini önermiştir. ACOG, GDM tarama ve tanı kriterlerinde değişiklik yapmadan önce bu gibi değişiklikler ile ilgili çalışmalar yapılmasını önererek, bu iki basamaklı tarama önerisini desteklemektedir.

1 saatlik Glucose Challenge Test (GCT)'de eşik değerler,bildirilen değişen sensitivite ve spesifisite değerlerine göre 130 mg/dL ile 140 mg/dL arasında değişmektedir. Bir eşik değer diğerine göre net yararını gösteren randomize çalışmalar yoktur. Son zamanlarda taramanın standardizasyonu yönünden bir eşik değer önerilmesine karşın, gebelik sonuçları açısından ideal bir eşik değer ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Yapılan bir kohort çalışmada, düşük yanlış pozitif değerleri ve iyileştirilmiş pozitif belirleyici değerleri ile çeşitli etnik guruplarda 140 mg/dL değeri eşik değer olarak



belirtilmiştir. Bu analizde, 130mg/dL ve 135 mg/dL gibi daha düşük değerler seçildiğinde sensitivitelere sadece çok az iyileşmeler olmuştur. Daha yüksek eşik değerinin seçilmesi ile (140 mg/dL), kötü gebelik sonuçları yönünden daha büyük risk taşıyan gebelerin belirlenmesi ve GDM tarama ve tanısında gereksiz maternal stress ve memnuniyetsizlik yaratan 3 saatlik OGTT'nin gereksiz uygulanmasını azaltan yanlış pozitif tarama sonuçları azaltılmıştır. Bu kararda toplumlarda görülen GDM yaygınlığı göz önüne alınarak, 1 saatlik glukoz tarama testi için 135 mg/dL eşik değerinin 140 mg/dL den daha iyi olduğunu gösteren net kanıtların yokluğunda, sağlık bakımı verenlere tek tutarlı eşik değer olarak bunlardan birini seçmeleri önerilmektedir.

Tablo 2 de hem National Diabetes Data Group (NDDG) ve hem de daha düşük eşik değerler tanımlayarak daha fazla GDM tanısı konulmasını sağlayan Carpenter ve Coustan tarafından tanımlanan eşik değerleri görmektesiniz. Çok açık kıyaslama çalışmalarının yokluğunda, bu 3 saatlik OGTT tanı kriterlerinden biri diğerine karşı önerilemez. Ancak standadizasyonun bilinen yararları ışığında uygulayıcılar, ya plazma yada serumdaki kan şeker düzeylerine bakarak, Carpenter ve Coustan kriterlerini yada NDDG kriterlerinden birini hizmet verdikleri toplumlarda sürekli uygulama için seçebilirler. Bu iki tanı kriterini 26.000'den fazla kadın üzerinde kıyaslayan bir kesitsel çalışmada, Carpenter ve Coustan eşik değerleri kullanıldığında GDM tanısının ortalama %50 arttığı bulunmuştur. Bu tanı kriterlerinden birini seçerken en azından çalışılan toplumdaki diyabet prevalansının ve kullanılan protokola göre GDM tanısı alan kadın sayısını uygun şekilde tedavi edebilecek kaynakların göz önüne alınması gerekir. Bu yaklaşım mükemmel olmasa da tüm toplumlarda sadece uzman görüşüne dayalı olarak tek bir tanı kriter setinin uygulanmasını önüne geçer.

Tablo 2. GDM için Önerilen Tanı Kriterleri

	Plasma yada Serum Glukoz Düzeyleri Carpenter ve Coustan		Plazma Glukoz Düzeyi NDDG	
	mg/dL	mmol/dL	mg/dL	mmol/dL
Açlık	95	5,3	105	5,8
1. Saat	180	10,0	190	10,6
2. Saat	155	8,6	165	9,2
3. Saat	140	7,8	145	8,0

► GDM Tedavisinin Yararı Nedir?

2005 yılında Australian Carbohydrate Intolerance Study gebe kadınlar üzerinde yapılan ilk geniş ölçekli (1000 kadın) GDM tedavi çalışmasıdır. Tedavi, ciddi komplikasyonların karışımından oluşan primer sonuçların (perinatal ölüm, omuz distozisi ve kırık ve sinir felcinden oluşan doğum travması) oranlarındaki ciddi



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye

azalma ile birlikteydi. Tedavi aynı zamanda gebelik haftasına göre büyük bebek oranlarını %22 den %13 ve doğum ağırlığı >4000g olan bebek oranlarını %21'den %13'e düşürdü. Anneye ait sonuçlara bakıldığında preeklampsi oranları tedavi ile önemli ölçüde azaldı (%18'e karşılık %12).

Gebe kadınlarda yapılan Avusturalya Karbonhidrat İntolerans Çalışmasını, 2009 da hafif GDM'ü olan 958 gebede Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Network tarafından yapılan randomize çok merkezli tedavi çalışması izledi. Bu çalışmada, perinatal ölüm, neonatal hipoglisemi, artmış umbilikal kord C-peptid düzeyleri, yada doğum travması gibi primer ve birleşik sonuçların sıklıklarında bir fark izlenmemesine karşılık, tedavi edilen grupta gebelik haftasına göre büyük bebek sıklığı, 4000 g. Aşan bebek sıklığının, ve neonatal yağ kitlesi sıklığında önemli farklılıklar bulundu. Dahası sezaryen ile doğum, omuz distozisi ve hipertansif hastalıkların GDM için tedavi edilen kadınlarda anlamlı ölçüde azdı. Bu nedenle bu çalışmalara bakılarak, fetal ve maternal fayda için GDM olan kadınlar diyet tedavisi ile veya gerektiğinde ilaçlarla tedavi edilmelidirler.

► GDM'ü olan Bir Kadında Kan Şekeri Nasıl İzlenmelidir?

GDM'ü olan bir kadın diyet tedavisine başladıktan sonra glisemik kontrolün sağlanıp sağlanmadığını anlamak için kan glukoz düzeylerinin izlenmesi gerekir. GDM'lu kadınlarda kan glukoz testlerinin optimal sıklığı ile ilgili kanıtlar yetersizdir. Mevcut bilgilere göre genel öneri, açlık ve öğünlerden 1 veya 2 saat sonra olmak üzere günde 4 kez glukoz düzeylerinin izlenmesi yönündedir. Hastanın glukoz düzeylerindeki iyileşme, le iyi kontrol edilmeye başlandığında glukoz izleme sıklığı değiştirilebilir.

Gebe olmayan yetişkinlerde diyabet sıklıkla gün boyunca öğün-öncesi glukoz değerleri ile izlenir. Gebelikte ise yüksek öğün-sonrası glukoz düzeyleri, açlık yada öğün-öncesi değerler ile kıyaslandığında muhtemel fetal makrozomi ve mobidite için daha belirleyicidir. Bu nedenle tek başına açlık glukoz düzeyleri farmakolojik tedavi ihtiyacını öngöremez. GDM'ü olan kadınlarda öğün-öncesi ve öğün-sonrası kan glukoz düzeylerini karşılaştıran bir randomize kontrollü çalışmada, GDM tedavisinde 1 saatlik öğün-sonrası ölçümlerin kullanılmasının daha iyi glisemik kontrol sağladığı, gebelik haftasına göre büyük bebek sıklığını azalttığı ve baş pelvis uygunsuzluğu nedeni ile sezaryen ile doğum oranlarını azalttığı gösterilmiştir.

Kan glukoz değerlendirilmeleri öğün-sonrası 1. saatte yada 2. saate yapılabilir, ancak şimdiye dek hiç bir çalışmada bu yöntemlerden birinin diğerine üstün olduğu gösterilememiştir. İdeal glisemik hedefleri belirlemek için kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Gerek ADA ve gerekse ACOG makrozomi riskini azaltmak için öğün-sonrası 1. saat kan şeker düzeylerinin 140 mg/dL altında ve 2. Saat kan şeker düzeylerinin 120 mg/dL altında olmasını önermektedirler.



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

► GDM Yönetiminde Hangi Non-Farmakolojik Tedaviler Etkilidir?

GDM'lu gebelerde diyet ile tedavinin amacı normoglisemiye sağlamak, ketozis'i önlemek, uygun kilo alımını sağlamak ve fetusun iyilik haline katkıda bulunmaktır. ADA kişinin vücut kitle indeksine göre GDM'ü olan tüm gebelere sertifikalı diyetisyenler tarafından mümkünse bireyselleştirilmiş beslenme planı önerilmektedir. Bazı yerlerde hizmet verecek diyetisyen bulunamayabilir. Bu gibi durumlarda klinisyenler gebelere 1)kalori hesabı, 2)karbonhidrat alımı, 3)kalori dağılımı gibi üç temel beslenme komponentini hatırlatılarak öneriler verebilmelidir.

%50-60 karbonhidrattan oluşan bir diyet sıklıkla aşırı kilo alımına ve öğün sonrası hiperglisemiye yol açacaktır. Bu nedenle karbonhidrat alımı alınacak kaloringin %33-40'ını oluşturmalı ve geri kalan kalori protein(%20) ve yağ (%40) arasında paylaşılmalıdır. GDM'ü olan 90 gebede yapılan randomize çalışmada düşük glisemik indeksli bir beslenme planı ile geleneksel yüksek lifli diyet karşılaştırılmış ve her iki durumda da benzer gebelik sonuçları ile karşılaşılmıştır. Diğer tedavi çalışmaları ile birlikte elde edilen bu bulgular kompleks karbonhidratların daha az öğün sonrası ciddi hiperglisemi'ye yol açtığı için, basit karbonhidratlara tercih edilmeleri gerektiğini göstermektedir. Pratik uygulamada glukoz alımını dağıtmak ve öğün sonrası glukoz dalgalanmalarını azaltmak için üç öğün ve 2 yada 3 ara öğün alınması önerilmektedir.

Gebe olmayan diyabetli yetişkinlerde egzersiz ve yaşam tarzı girişimleri ile ilgili çok sayıda randomize kontrollü çalışmalar olmasına karşılık, GDM'lu olan gebelerde egzersiz ile ilgili çok az basılmış çalışma vardır ve bunların çoğu glukoz düzeylerindeki düzelmeyi göstermek için küçük örneklem sayısına ve sınırlı güce sahiptir. Gebe olmayan diyabetli yetişkinlerde özellikle ağırlık çalışmaları içeren egzersizler yağsız adale kitlesinin artmasına yol açar ve dokuların insülin duyarlılığını olumlu etkiler. Kilo fazlası olan yada obez olan GDM'lu gebelerde egzersiz glisemik kontrolü düzelterebilir ve kilo kaybını kolaylaştırabilir. Bu nedenle GDM'lu gebelere tedavi planının bir parçası olarak orta derecede egzersiz programı önerilir.

► GDM Yönetiminde Hangi Farmakolojik Tedaviler Etkilidir?

Beslenme ve egzersiz tedavisi ile hedeflenen glukoz düzeyleri sağlanamıyorsa farmakolojik tedaviler önerilir. Ancak sistematik bir derlemede klinisyenlerin hangi eşik değerinde tıbbi tedaviye başlamaları gerektiği konusunda hiçbir kesin kanıt bulunamamıştır. GDM'un farmakolojik tedavisine karar verildiğinde insülin ve oral ilaçlar eşit etkinliktedirler ve her biri ilk seçilecek tedavi olarak kullanılabilirler. Diyet tedavisine duyarlı olmayan GDM yönetiminde tarihsel olarak standart tedavi insülin tedavisidir.

Plasentayı geçmeyen insülin sıkı bir metabolik kontrol sağlayabilir ve eğer açlık kan şekeri sürekli 95 mg/dL'yi aşarsa, eğer 1 saatlik tokluk şekerleri 140mg/dL yada



daha fazla olursa veya 2 saatlik tokluk şekeri 120mg/dL yada daha fazla olursa diyet tedavisine eklenir. Bu eşik değerler büyük ölçüde önceden diyabeti olan gebelerin tedavilerindeki önerilerden uyarlanmıştır. Eğer insülin kullanılacak ise, tipik olarak başlangıç dozu günde 0,7-1,0 ünite/kg dir ve bölünmüş dozlarda verilir. Açlık ve tokluk hiperglisemisinin olduğu olgularda, orta etkili insülin ve kısa etkili insülin yada birlikte multiple enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. Başlangıç dozundan bağımsız olarak, sonraki doz ayarlamaları günün belli bir zamanındaki glukoz düzeylerine dayanmalıdır. İnsülin lispro ve insülin aspart gibi insülin analogları gebelikte kullanılabilir ve plasentadan geçmezler. İnsülin lispro'nun etkisi regular insülininden daha hızlı başlar ve tokluk glukoz konsantrasyonlarını düzeltmede faydalı olabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Sıklıkla Kullanılan İnsülin Tiplerinin Etki Profilleri.

Tip	Etki Başlangıcı	Etki Tepe Noktası (saat)	Etki Süresi (saat)
İnsülin lispro	1-15 dk	1-2	4-5
İnsülin aspart	1-15 dk	1-2	4-5
Regular İnsülin	30-60 dk	2-4	6-8
Isophane insülin süspansiyonu (NPH İnsülin)	1-3 saat	5-7	13-18
İnsülin çinko süspansiyonu	1-3 saat	4-8	13-20
Uzatılmış İnsülin çinko süspansiyonu	2-4 saat	8-14	18-30
İnsülin glargine	1 saat	Etki tepe noktası yok	24

Oral antidiyabetikler (glyburide ve metformin gibi) GDM'lu gebelerde, FDA tarafından bu endikasyon ile kullanılmaları onaylanmamakla birlikte giderek artan oranlarda kullanılmaktadırlar. Glyburide bir sulfonylüre'dir, insülin salgısını ve periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırmak için pankreas beta hücrelerindeki adenosin trifosfat kalsiyum kanal reseptörlerine bağlanır. Sulfa allerjisi olduğunu bildiren hastalarda kullanılmamalıdır. Metformin bir biguaniddir, hepatik glukoneogenez ve glukoz absorpsiyonunu inhibe eder ve periferik dokuların glukoz alımını artırır. Oral antidiyabetik ajanlar ile ilgili randomize çalışmalar ve çeşitli gözlem çalışmalarından elde edilen bulgular, maternal glukoz düzeylerinde insülin ile tedavi edilenlere karşılık oral ajanlar ile tedavi edilenlerde önemli ölçüde farklılık olmadığını göstermiş, bir metaanaliz glyburide yada metformin kullanımı ile insülin kullanımı kıyaslanmış ve herhangi bir akut yada kısa süreli maternal ve neonatal kötü sonucu gösteren hiçbir tutarlı kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle her iki grupta ilaç da GDM'lu gebelerde glisemik kontrol için kullanılabilir.



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Glyburide ile insülin'i kıyaslayan 3 çalışmada glisemik kontrol açısından herhangi önemli bir fark gösterilememiştir. Bir çok gözlem çalışmalarında, kadınların %20-40'ında iyi bir glisemik kontrolü sürdürmek için ek insülin kullanımı gerekmesine karşılık glyburide kullanımı ile genellikle iyi sonuçlar bildirilmiştir. Olağan glyburide dozu, gebelikte yapılan farmakokinetik çalışmaların gösterdiğine göre yeterli kontrolü elde etmek için 30 mg.'a kadar olmasına rağmen bölünmüş dozlarda günde 2,5-20 mg. dir. Metformin esas olarak pregestasyonel diyabeti olan ve polikistik over ve infertilitesi sorunu olan kadınlarda kullanılır. Pregestasyonel diyabet tedavisi için metformin sıklıkla gebelik sırasında sürdürülür ve tedavi rejimine gerektiğinde insülin eklenir. Bu kullanım şekli ile ilk üçay kayıpları dahil olmak üzere kötü gebelik sonuçlarının azaldığını gösteren sadece sınırlı kanıtlar bulunmakla birlikte, polikistik over sendromu olan kadınlarda metformin tedavisine ilk üçayın sonuna dek devam edilir.

Bir büyük çalışmada GDM'u olan 750 kadın metformin (gerektiğinde insülin eklenmek üzere) yada insülin tedavisi için rastgele seçilmiştir. Her iki grupta da, neonatal hipoglisemi, solunum distresi, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, prematürite, ve düşük Apgar skorlarından oluşan benzer birleşik perinatal morbidite sonuçları elde edilmiştir. Buna karşılık kadınların yarısı glisemik kontrolü sağlamak için insülin desteği gereken metformin kullanımına randomize edilmiştir. Bir başka randomize kontrollü çalışmada GDM tedavisi için metformin ve glyburide kullanımı karşılaştırılmış ve yeterli glisemik kontrolü sağlamada glyburide'in metformin'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada kadınların %35'i insülin tedavisi gerektiren metformin tedavisine ve %16'sı ise glyburide tedavisine randomize edilmiştir.

Gebelik sırasında oral antidiyabetik ajanların güvenliği hakkında endişelere rağmen bir randomize kontrollü çalışmada umbilikal kordon kan analizleri kullanılmış ve maruz kalan gebeliklerde saptanabilir glyburid'e rastlanmamıştır. Buna karşılık glyburide'in plasentayı geçtiği bildirilmiştir. Bu konu ile ilgili teorik endişeler ilaca maruz kalan bebeklerde uzun vadeli glukoz homeostazının etkilenebilir olup olmadığı ile ilgilidir. Ayrıca gebelikleri sırasında glyburide ile tedavi edilen kadınlarda, glyburide kullanımının yaşamlarının ileriki dönemlerinde Tip 2 diyabet gelişimini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Mevcut bilgiler gebelik sırasında oral antidiyabetik kullanımının anne ve bebek sağlığı üzerine kısa dönemde olumsuz etkilerinin olmadığını gösterse de, uzun dönemdeki etkileri henüz çalışılmamıştır. Bu konu GDM'lu kadınlara oral ajanlar reçete edilirken göz önüne alınmalıdır.

► Gestasyonel Diabetes Mellitus ile Komplike Olan Gebeliklerde Fetal Değerlendirme Endikasyonu Varmıdır?

Pregestasyonel diyabeti olan gebelere antepartum fetal testler önerilir. Çünkü pregestasyonel diyabeti olan gebelerde suboptimal glisemik kontrol ile ilgili olarak fetal ölüm riski atılmıştır, bu nedenle GDM'u olan ve kötü glisemik kontrolü olan



kadınlarında risk altında olmaları beklenir. Bu nedenle kötü glisemik kontrolü olan GDM'lu gebelerde fetusun iyilik halinin takibi yararlı olabilir. İyi kontrol altında olan GDM'lu gebelerde antepartum testler konusunda görüş birliği yoktur. Lokal uygulamalara göre özel antepartum testler ve test sıklıkları seçilebilir.

► Gestasyonel Diyabetes Mellitus ile Komplike Gebeliklerde Doğum ile İlgili Düşünceler Nelerdir?

GDM'ü olan ve iyi bir glisemik kontrolü olan, başka bir komplikasyonu olmayan gebelerde bekleme tedavisi uygulanabilir. İyi glisemik kontrolü olan ve tıbbi tedavi alan bir çok olguda 39. Haftadan önce doğum gerekmez. İnsulin ile tedavi edilen GDM olan kadınlarda ve fetusların gebelik haftasına uygun gelişme gösterdikleri bir randomize çalışmada, gebeler 38. Haftada 1 hafta içerisinde indüksiyon ve bekleme tedavisi kollarına randomize edilmişlerdir. Ancak sezaryen oranları arasında bir fark bulunmamıştır. Bununla beraber indüksiyon gurubu daha az oranda LGA (Large for Gestational Age) bebek doğurmuştur. Bir kohortta birden fazla zaman serisi çalışmasında insülin ile tedavi edilen GDM olgularında 38-39 Hf.da doğum indüksiyonu politikası, bekleme tedavisi uygulanan tarihi kontrollere ait sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Makrozomi ve sezaryen ile doğum oranları açısından anlamlı bir fark saptanmaz iken, 40 haftanın ötesine dek bekleme tedavisi uygulanan gurubun %10'unda omuz distozisi saptanırken; 38-39 Hf da indüksiyon uygulanan gurupta %1,4 oranında omuz distozisi saptanmıştır. İkna edici olmasına rağmen bu bulgular ek çalışmalar ile teyid edilmemiştir. Bu nedenle doğumun 39. Haftadan sonra yada beklenen doğum tarihinden sonra önerildiği iyi kontrol edilen pregestasyonel diyabetli kadınların aksine, diyet ve egzersiz ile tedavi edilen yada ilaçla tedavi edilen GDM'lu kadınlarda doğum zamanlaması ile ilgili kanıta dayalı öneriler yoktur.

Makrozomi kuşkusu olan olgularda doğum travması riskini azaltmak için sezaryen uygulanması gerekip gerekmediğini belirlemek için yeterli veri bulunmamaktadır.

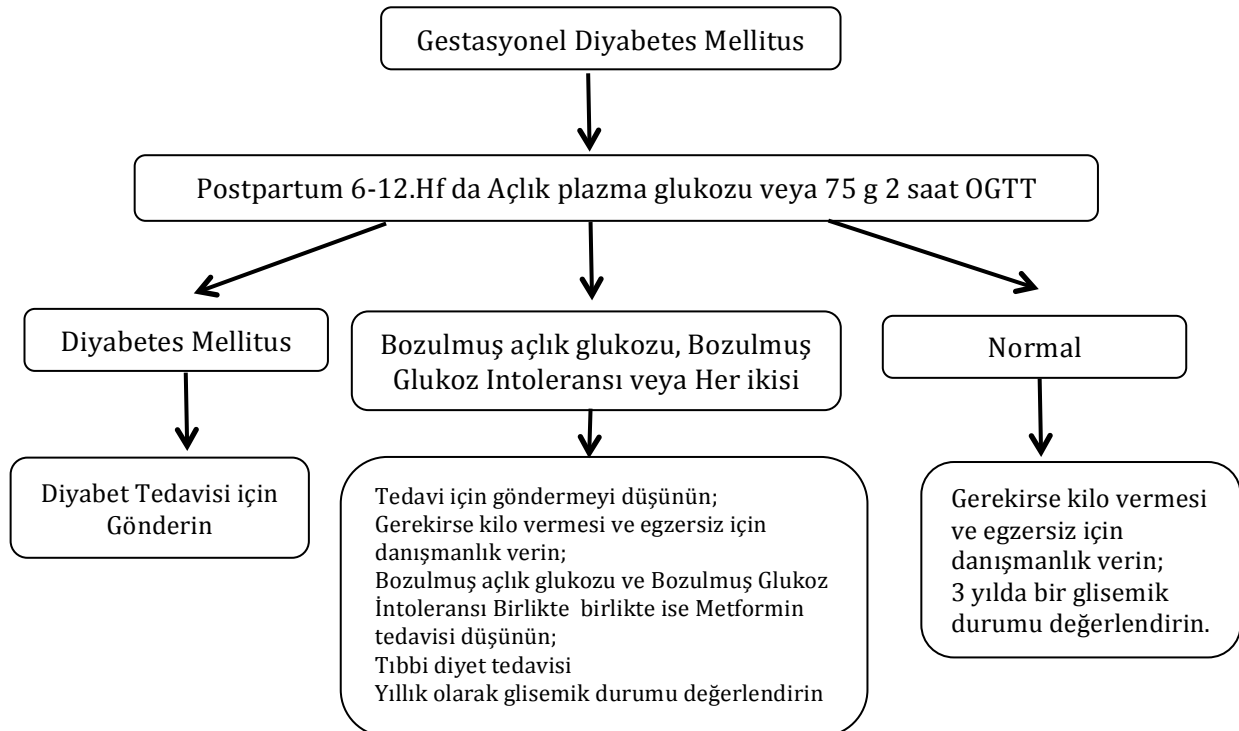
Makrozomi GDM olan gebelerde belirgin olarak daha sıktır ve verilen fetal ağırlıkta omuz distozisi'nin ortaya çıkması diyabet ile komplike gebeliklere göre daha olasıdır. Bu nedenle GDM olan kadınlarda kadın doğum uzmanları tarafından ya ultrasonografi ile yada 3.üçay'ın sonlarında klinik muayene ile fetal büyümenin değerlendirilerek doğumdan önce makrozomiye belirlenmesi makul bir uygulamadır. Bir kalıcı brakial pleksus felcini önlemek için tahmini fetal ağırlığı >4500 g olan 588 olguya ve tahmini doğum ağırlığı 4000 g olan 962 olguya sezaryen yapılması gerektiği hesaplanmıştır. Mevcut bilgiler ışığında verilen tahmini doğum ağırlığında planlanan sezaryen ile doğumun potansiyel yararlarının hem GDM'lu kadınlar için ve hem de pregestasyonel diyabetli kadınlar için aynı olup olmadığını belirlemek tamamen mümkün değildir. Bu nedenle tahmini fetal ağırlığı >4500g olan GDM'lu kadınlara planlı sezaryen doğum ile ilgili danışmanlık önermek makul görünmektedir.

► GDM Öyküsü Olan Kadınlar Postpartum Dönemde Nasıl Taranmalı ve Bilgilendirilmelidir?

GDM'ye bağlı karbonhidrat intoleransı doğumdan sonra sıklıkla ortadan kalkmasına rağmen etkilenmiş kadınların 1/3 kadarı postpartum taramalarda diyabete yada bozulmuş glukoz intoleransına sahiptirler ve bunların %15-50'sinde yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 diyabetes gelişecektir. GDM'ü olan kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra diyabetli olanları, bozulmuş açlık glukoz düzeyleri olanları yada bozulmuş glukoz intoleransı olanları belirlemek amacı ile tarama yapılmalıdır (Şekil 1). GDM öyküsü olan kadınlarda tip 2 diyabet gelişme riski GDM öyküsü olmayanlardan 7 kat daha fazladır. Postpartum dönemde belirgin diyabet tanısı için ya açlık plazma glukoz düzeyi yada 75g 2 saatlik OGTT yapılması uygundur. Açlık plazma glukoz düzeyinin uygulanması daha kolay olmasına karşılık diğer abnormal glukoz metabolizma bozukluklarının tanınması için sensitivitesi düşüktür. OGTT sonuçları ile bozulmuş açlık glukoz düzeyleri ve bozulmuş glukoz intoleransı da tanınabilir. Bu nedenle 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabetes Mellitus Çalışma Toplantısı, GDM'lu kadınlara doğum sonu 6-12 hafta sonra 75 g 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir.

Daha sonra gebe kalacak kadınlar için daha sık tarama yapılarak abnormal glukoz metabolizmasını gebelikten önce tanımak ve prekonsepsiyonel glukoz kontrolünü sağlama avantajı vardır. Kadınlar GDM öykülerini tartışmak ve sağlık hizmeti verenler ile tarama ihtiyaçları konularında cesaretlendirilmelidirler.

Şekil 1. Postpartum Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi





Önerilerin Özeti ve Sonuçlar

Sağlam ve Tutarlı Bilimsel Kanıtlara Dayanan Öneriler (Düzey A):

- ▶ Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) tanısı alan kadınlar, hem fetüs ve hemde annenin yararı için diyet tedavisi ile yada gerekirse ilaç ile tedavi edilmelidirler.
- ▶ İlaç tedavisi gerektiğinde insülin ve oral antidiyabetikler aynı etkinliğe sahiptirler ve her iki gurup ta ilk seçilecek ilaç olarak kullanılabilirler.

Sınırlı ya da Çelişkili Bilimsel Kanıtlara Dayanan Öneriler (Düzey B):

- ▶ Bütün hamile hastalarda kan şekeri düzeylerini belirlemek için ister hastanın tıbbi öyküsü, klinik risk faktörleri ile olsun ya da isterse laboratuvar tarama test sonuçları ile olsun, GDM için taranmalıdır.
- ▶ GDM'ü olan kadınlara tahmini fetal ağırlık 4,500 g veya daha fazla olduğunda, planlı sezaryen seçeneği konusunda danışmanlık verilmelidir.

Temel Olarak Fikir Birliğine ve Uzman Görüşüne Dayanan Öneriler (Düzey C):

- ▶ 1 saatlik glukoz tarama testleri için eşik değer olarak 135 mg/dL ye karşılık 140 mg/dL'yi destekleyen kanıtların yokluğunda, sağlık hizmeti verenlere toplumdaki GDM yaygınlık oranını dikkate alarak kendi uygulamaları için tek bir tutarlı kesme olarak bunlardan birini seçmesi önerilir.
- ▶ Çok açık kıyaslama çalışmalarının yokluğunda, bu 3 saatlik OGTT tanı kriterlerinden biri diğerine karşı önerilemez. Ancak standadizasyonun bilinen yararları ışığında uygulayıcılar, ya plazma yada serumdaki kan şekeri düzeylerine bakarak, Carpenter ve Coustan kriterlerini yada plazma düzeylerine bakarak NDDG kriterlerinden birini hizmet verdikleri toplumlarda sürekli uygulama için seçmelidirler.
- ▶ GDM'lu bir kadın diyet tedavisine başladıktan sonra, glisemik kontrolün sağlandığından emin olmak için kan şekeri düzeylerinin takibi gereklidir.
- ▶ GDM'ü olan ve iyi bir glisemik kontrolü olan, başka bir komplikasyonu olmayan gebelerde bekleme tedavisi uygulanabilir. İyi glisemik kontrolü olan ve tıbbi tedavi alan bir çok olguda 39. Haftadan önce doğum gerekmez.
- ▶ GDM'ü olan kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra diyabetli olanları, bozulmuş açlık glukoz düzeyleri olanları yada bozulmuş glukoz intoleransı olanları belirlemek amacı ile tarama yapılmalıdır. Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz intoleransı veya diyabeti olan kadınlar önleyici tedavi



Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

Türkiye

- için sevk edilmelidir. ADA, GDM geçiren ve postpartum taramada normal sonuçlar elde edilen kadınlar için en az 3 yılda bir testlerin tekrar edilmesini önerir.

KAYNAK

1. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2013; 122:406 -16.