

Bölüm 34

GEBELİK VE DİABETES MELLİTUS

Özlem KOŞAR CAN¹

GİRİŞ

Genel olarak gebelik, kadın ömrünün fizyolojik olarak normal ve eşsiz bir süreci olarak değerlendirilir. Fakat gebe kadının ya da fetusun önceden var olan veya beklenmeyen bir hastalığı gebeliği komplike edebilir. Risk, olumsuz bir sonucun olabilirliliği veya bu ihtimali artıran faktörler olarak ifade edilir. Gebelik, gebe kadın veya fetus açısından eğer olumsuz sonuç olasılığı genel popülasyon içindeki sınır riskten tanımlanabilen risk faktörü varlığında yüksek ise “yüksek riskli gebelik” olarak isimlendirilir (1). Yüksek riskli gebelikler arasında yer alan gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve pregestasyonel aşikar diabet toplum sağlığı açısından tehlike arz eden bir gruptur. Sağlıklı gebelikler sağlıklı nesillerin yapı taşı oluşturur. Gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biri olan GDM, “gebelikte ikinci yarısında ortaya çıkan ve gebelik bitince kaybolan bir glukoz metabolizması bozukluğudur” (2). Glukoz metabolizması bozukluğu, farklı derecelerde olabilir. Genellikle sadece diyet tedavisi yeterli olurken, bazı gebelerde insülin tedavisi söz konusu olabilir. Pregestasyonel aşikar diabet, gebe kalmadan önce diabet tanısı almış gebeleri kapsamaktadır. Gebe kalmadan kaç yıl önce diabet tanısı aldığı ve organ tutulumu varlığı gebelik takibinde önem arz etmektedir.

GESTASYONEL DİABETİS MELLİTUS

Prevalans

Bazı yayınlarda, GDM gebe popülasyonunda %10-15 oranında etkileyen bir glukoz metabolizma bozukluğu olduğundan bahsedilirken (3), diğer yandan bazı yayınlarda bu oran %3-25 olarak belirlenmiştir (4). En son Türkiye’de Şen ark. (5) tarafından yapılan Türk Perinatoloji Derneği Uygulama Kılavuzunda %3-25 oranında gebenin GDM tanısı aldığı saptanmıştır. İncelenen popülasyonlardaki GDM sıklığının farklı olmasının temel nedeni, toplumdaki Tip 2 diabetes mellitus (DM) sıklığındaki farklılıktır. Ayrıca genç yaşlarda artan maternal obezite başta olmak üzere, azalmış fiziksel aktivite, hazır gıda tüketiminin artışı, anne olma yaşlarının daha ileri dönemlere kayması ve ırk prevalans üzerine etkili diğer faktörlerdir (6). Aynı zamanda GDM tarama modellerindeki farklılıklar, kullanılan eşik değerler, tanısal kriterler GDM sıklığında farklılık yaratmaktadır. Ancak farklı tanısal kriterler ve uygulamalar kullanılsa da özellikle son 20 yılda zaman içinde Tip 2 DM ve GDM oranında ciddi bir artış gözlenmektedir (7).

Sınıflandırması

IADSPG (*The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*) (8), WHO (*The World Health Organization*) (9) ve son olarak da ADA (*The American Diabetes Association*) (10) tarafından yapılan ortak tanımlamada,

¹ Dr. Öğrt. Üyesi, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. ozlemcan@pau.edu.tr

Hem preeklampsi hem de gestasyonel hipertansiyon riski, pregestasyonel diabeti olan kadınlarda olmayanlara göre 3-4 kat daha yüksektir (32). Polihidramnios, özellikle zayıf glisemik kontrolü olan pregestasyonel diabetik gebelerde daha sık görülmektedir. Polihidramniosun nedeni net değildir (66). Maternal diabet, sezeryanla doğumun endikasyonlarından değildir. Bununla birlikte, pregestasyonel diabeti olan kadınlar, makrozomi, preeklampsi, doğum indüksiyonu ve obezite nedeniyle genel popülasyondaki kadınlardan daha fazla sezeryanla doğum yapma riskine sahiptir (67).

Pregestasyonel diabetik gebelerde, diabete bağlı olan retinopati, nefropati, nöropatinin kötüleşme ihtimali bulunmaktadır (68-70). Pregestasyonel diabeti olan gebe kadınlar, kalp hastalıkları açısından yüksek risk altındadır (71).

Pregestasyonel diabetik gebelerde düşük glisemi seviyelerinde diabetik ketoasidoz gelişmesi nedeniyle, gebe olmayan Tip 1 DM'li kadınlardan daha sık diabetik ketoasidoz görülür. Ayrıca Tip 1 DM'li gebe kadınlarda, Tip 1 DM'li gebe olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek ölüm riski taşır. Çünkü artan insülin direnci ve gebeliğin lipolitik durumu, ketoasidleri tamponlama kabiliyetinin azalması ile kompanse edilmiş solunum alkalozisi ile birleştiğinde, hamile kadınları ketoasidoza daha yatkın hale getirir. Gebelikle ilişkili potansiyel nedenler arasında beta-mimetik tokolitikler ve antenatal kortikosteroidler ile tedavi yer alır (72).

YÖNETİM

Gebelik öncesi planlama, pregestasyonel diabeti olan kadınlarda başarılı bir gebeliğin temelini oluşturur. Gebelik öncesi danışmanlık, hastanın diabet tipine (Tip 1, Tip 2 DM) ve kişisel diabet komplikasyonlarının geçmişine göre hazırlanmalıdır. Diyet ve insülin tedavisi ile çoğunlukla açlık kan şekerleri ve postprandial kan şekerleri istenilen düzeyde tutulabilmektedir. Uygun egzersiz programı da tedavinin bir parçasını oluşturmaktadır. Kişiyeye özel gebelik öncesi ve gebeliğin her aşamasına uygun ilaç düzenlenmesi yapılmalıdır (73).

SONUÇ

Gebelik diabetine klinik olarak tanı koymak ve tedavi planı yapılması, gebelik komplikasyonla-

rını önlemesini, fetal ve neonatal sonuçlarının iyileştirmesini ve gelecek nesillerdeki uzun dönem etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. GDM'nin sonucu olarak ortaya çıkan komplikasyonların bazıları erken dönem tespit edilmekte, bazıları ise uzun dönemde tespit edilmektedir. Toplum sağlığı açısından gebelikte GDM taraması yapılmalıdır. Ülkemizde tüm gebelere öncelikli olarak tek basamaklı 75 g glukoz taraması önerilmektedir. Gebelikten önce, Tip 1 veya Tip 2 DM'li üreme çağındaki tüm kadınlara, diabetin maternal ve fetal sonuçlar üzerindeki potansiyel etkileri ve gebeliğin diabet kontrolü üzerindeki olası etkileri ve mevcut komplikasyonları hakkında bilgi verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetis mellitus (GDM), Pregestasyonel diabet, OGTT.

KAYNAKÇA

1. Wildschut, H. I. J. (2008). Constitutional and Environmental Factors Leading to a High Risk of Pregnancy, In James D.K., Steer P.J., Weiner C.P., Gonik B. (Eds.), *High Risk Pregnancy* (3th ed., pp. 1-11). Philadelphia: Saunders-Elsevier.
2. Mark B, Landon MD, Wanda KC, et al. Practice Bulletin No.137: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406-416.
3. Li Y, Cooper A, Odibo IN, et al. Discrepancy in Insulin Regulation between Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Platelets and Placenta. *J Biol Chem.* 2016;291(18):9657-9665.
4. Moore, T. R., Hauguel-De Mouzon, S., Catalano, P. (2014). Diabetes in Pregnancy. Creasy R.K., Resnik R., Greene M.F., Iams J.D., Lockwood C.J., Moore T.R. (Eds.), *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice* (7th ed., pp. 988-1021) Philadelphia: Saunders-Elsevier.
5. Şen C, Yayla M, Api O, ve ark. Gebelikte diabet: Tanı ve tedavi. *Türk Perinatoloji Derneği Uygulama Rehberi. Perinatoloji Dergisi,* 2016;24(2):110-127.
6. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care,* 2007;30(2):141-146.
7. Durnwald C. (2019) Diabetes mellitus in pregnancy: screening and diagnosis. UpToDate. (26/06/2019 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/diabetes-mellitus-in-pregnancy-screening-and-diagnosis> adresinden ulaşılmıştır).
8. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy, *Diabetes Care,* 2010;33:676-682.
9. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. 2013: WHO/NMH/MND/13.2

10. Bergenstal, Fonseca V, Gregg E, et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37(1):81-90.
11. Bouvier D, Rouzaire M, Marceau G, Aquaporins and Fetal Membranes From Diabetic Parturient Women: Expression Abnormalities and Regulation by Insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):1270-1279.
12. Yung HW, Alnæs-Katjavivi P, Jones CJP, et al., Placental endoplasmic reticulum stress in gestational diabetes: the potential for therapeutic intervention with chemical chaperones and antioxidants, *Diabetologia*, 2016;59:2240-2250.
13. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus, *JAMA*, 1997;278:1078-1083.
14. Chasan-Taber L. Gestational diabetes: is it preventable. *Am. J. Lifestyle Med*. 2012;6:395-406.
15. Hedderson MM, Darbinian JA, Quesenberry CP, et al. Pregravid cardiometabolic risk profile and risk for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:55-57.
16. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:212-217.
17. Bao W, Min D, Twigg SM, et al. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;299:1212-1219.
18. Artunc-Ulkumen B, Pala HG, Pala EE, et al. Exenatide improves ovarian and endometrial injury and preserves ovarian reserve in streptozocin induced diabetic rats. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:196-201.
19. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immuno*. 2004;25:4-7.
20. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. TURDEP-II Study Group. Twelveyear trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:169-80.
21. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25:1551-1556.
22. International Diabetes Federation (IDF). 2013. *Diabetes atlas (6.Ed.)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
23. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:1395.
24. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, et al. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1113-1117.
25. Schwartz R, Grupposo PA, Petzold K, et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*. 1994;17:640-648.
26. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 1990;33:378-383.
27. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:249-254.
28. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, et al. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care*. 1980;3:458-464.
29. Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;115:290-296.
30. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328:915.
31. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal- Fetal Medicine Units (MFMU) Network. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;117:218-224.
32. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:364-369.
33. National Institutes of Health consensus development conference statement. Diagnosing gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*, 2013;122:358-369.
34. Centers for Disease Control (CDC). 1940-1988. "Perinatal mortality and congenital malformations in infants born to women with insulin- dependent diabetes mellitus: United States, Canada, and Europe", *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1990;39:363-365.
35. Whitelaw B, Gayle C. Gestational diabetes. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2011;21:41-46.
36. Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, et al. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:798-812.
37. Ray R, Heng BH, Lim C, et al. Gestational diabetes in Singaporean women: use of the glucose challenge test as a screening test and identification of high risk factors. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:504-8.
38. Hana FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med*. 2002;19:351-358.
39. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160:414-420.
40. Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):B2-B4.
41. Jovanovic-Peterson L, Durak EP, Peterson CM. Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(2):415-419.
42. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep*

- Technol Assess. 2008;162:1-96.
43. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):193-205.
 44. Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):457-466.
 45. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350.
 46. Brown J, Grzeskowiak L, Williamson K, Insulin for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD012037.
 47. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27(5):1047-1053.
 48. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297(24):2716-2724.
 49. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care.* 2010;33(4):768-773.
 50. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, et al. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(43):1201-1207.
 51. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States, U.S. Department of Health and Human Services. 2014. Atlanta, GA.
 52. Singh H, Murphy HR, Hendrieckx C, et al. The challenges and future considerations regarding pregnancy-related outcomes in women with pre-existing diabetes. *Curr Diab Rep.* 2013;13(6):869-876.
 53. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, et al. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(10):791-803.
 54. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2514-2520.
 55. Cundy T, Gamble G, Neale L, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2603-2607.
 56. Al-Agha R, Firth RG, Byrne M, Outcome of pregnancy in type 1 diabetes mellitus (T1DMP): results from combined diabetes-obstetrical clinics in Dublin in three university teaching hospitals (1995-2006). *Ir J Med Sci.* 2012;181(1):105-109.
 57. Hoang TT, Marengo LK, Mitchell LE, et al. Original Findings and Updated Meta-Analysis for the Association Between Maternal Diabetes and Risk for Congenital Heart Disease Phenotypes. *Am J Epidemiol.* 2017;186(1):118-128.
 58. Al Kaissi A, Klaushofer K, Grill F. Caudal regression syndrome and popliteal webbing in connection with maternal diabetes mellitus: a case report and literature review. *Cases J.* 2008;1(1):407.
 59. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2005-2009.
 60. Sibai BM, Caritis SN, Hauth JC, et al. Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(6):1520-1524.
 61. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;23.
 62. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1046-1048.
 63. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014;14(2):461.
 64. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, et al. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):278-283.
 65. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14(8):1085-1091.
 66. Idris N, Wong SF, Thomae M, et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):338-343.
 67. Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol.* 1985;66(6):762-768.
 68. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53(6):1076-1083.
 69. Zhang JJ, Ma XX, Hao L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1964-1978.
 70. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):33-42.
 71. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(1):103-123.
 72. Sibai BM, Viteri OA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):167-178.
 73. Wahabi HA, Alzeidan RA, Bawazeer GA, et al. Preconception care for diabetic women for improving maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10:63.