

BÖLÜM 10

GEBELİK VE DİYABET

Elif GÜNEŞ¹

GİRİŞ

Gebelerde tespit edilen diyabetes mellitus (DM), pregestasyonel DM (PGDM) ve gestasyonel DM (GDM) olarak ikiye ayrılır. PGDM, gebelik öncesinde de var olan tip 1 DM ve tip 2 DM olgularını içerir ve gebelikte % 0,5- 1 oranında görülmektedir (1). GDM ise gebeliğin 24. haftasından itibaren ortaya çıkmaktadır ve gebelik süresince devam eden karbonhidrat intoleransı olarak bilinmektedir. Gebelerdeki diyabetin çoğunluğu GDM şeklindedir; GDM'ü olan gebelerin de %15-20'sinde insülin tedavisi gerekirken; büyük kısmı diyet tedavisi ve yaşam değişikliği ile regüle olur. Gebelik sürecinde insülin tedavisi alan gebelerin %90'ından fazlasında doğumdan sonra insülin ihtiyacı ortadan kalkar (1, 2).

PGDM

Gebelik öncesinde zaten DM'ü olan anne adaylarında ek olarak gebeliğe bağlı gelişen karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklikler başlıca insülin direncini artırarak; Kan şekeri (KŞ) regülasyonun kontrolünü güçleştirir. Diğer taraftan KŞ kontrolü iyi olmayan tip 1 ve tip 2 DM'lu kadınlarda gebelik sırasında sağlık sorunları gelişebilir ve gebelik sonrasında da devam edip diyabetle yaşamı güçleştirebilir. PGDM' lu kadınlarda maternal ve fetal riskleri en aza indirmek için gebelik öncesinde KŞ regüle edilmeli ve hedef hemoglobin A1c (Hb A1c) düzeylerine ulaşılmalıdır. Kontrolsüz diyabette spontan abortus, polihidroamnios sıklığıdır. Diyabetik gebelerde gelişebilecek maternal riskler ise; preeklampsi, var olan diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda ilerleme (retinopati, nefropati vb.), sık üriner enfeksiyon, hipoglisemi atakları, diyabetik ketoasidoz ve ketoasidozun neden olduğu hipovolemik şok tablosu,

1 Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, dreelifgunes@gmail.com

elektrolit bozuklukları, beyin ödemi, ritim bozuklukları, pulmoner emboli gibi sorunlar şeklinde sıralanabilir. Fetüsü bekleyen riskler özellikle organ gelişiminin olduğu ilk 12 haftalık periyotta kötü kontrollü DM 'u olanlarda bariz şekilde artmaktadır (3-6). Fetüde gelişebilecek komplikasyonlar; İntrauterin gelişme geriliği, intrauterin ölüm, makrozomi, ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, aort koarktasyonu, ana damar transpozisyonu, nöral tüp defektleri, kaudal regresyon sendromu, anensefali, mikrosefali, hidrosefali, anorektal atrezi, hipoplastik sol kolon, duodenal atrezi, damak veya dudak yarığı, hidronefroz, çift üreter sistemi, polikistik böbrek, renal disgenezi, düşük kol veya düşük ayak olarak sıralanabilir (1, 2).

Öncelikli olarak; iyi bir KŞ regülasyonu ile fetal ve maternal riskler azaldığından doğurganlık dönemindeki tüm tip 1 ve tip 2 diyabetli anne adaylarına planlı gebelik konusunda eğitim verilmelidir. Gelişebilecek olumsuzlukların özellikle fetüde gelişebilecek malformasyonların azaltılması için KŞ regülasyonu konsepsiyondan en az 2-3 ay öncesinde sağlanmalıdır ve HbA1C düzeyleri \leq %6,5'in altında tutulmalıdır. Hipoglisemi riski düşük olanlarda HbA1C hedefi $<$ %6'ya zorlanabilirken; hipoglisemi riski olanlarda ise HbA1C'nin $<$ %7 düzeylerine esnetilmesi gerekebilir. Gebelik planı olanlarda oral antidiyabetik tedaviler kesilerek insülin tedavisine geçilmelidir (2).

Gebelik seyri sırasında anne ve bebeği olumsuz etkileyecek faktörler şöyle sıralanabilir; diyabetin süresi, anne adayının yaşı, makrovasküler veya mikrovasküler komplikasyonların varlığı. On yılın üzerinde DM ve buna eşlik eden ağır renal veya retinal komplikasyonların bulunması; yada ilerlemiş koroner arter hastalığı gibi ciddi sorunları olanlarda gebeliğin planlanması sakıncalıdır.

Tablo 1. Gebelikte glisemik hedefler

Yemek öncesi KŞ düzeyi	$<$ 95 mg/dl
1. Saat tokluk KŞ düzeyi	$<$ 140 mg/dl
2. Saat tokluk KŞ düzeyi	$<$ 120 mg/dl
Hb A1c	$<$ % 6- 6.5

Gebelik boyunca yeterli KŞ regülasyonunun sağlanıp sağlanmadığı belirli periyotlar ile kontrol edilmeli; Bunun için kişisel beslenme ve egzersiz önerileri yapılmalı, insülin dozlarında gerekli artışlar veya düzenlemeler gebelik dönemindeki glisemik hedeflere göre yapılmalıdır. Gebelikte glisemik hedefler tablo 1'de özetlenmiştir (1, 2).

Gebelikte artan eritrosit yıkım hızından dolayı sadece Hb A1c değeri değil; beraberinde haftada 3-4 gün öğün öncesi açlık ve tokluk 1. saat olarak kan glukoz takibi yapılmalıdır.

Gebelik sürecinde günlük insülin gereksinimi gebelik haftasına paralel olarak artar; bilhassa 24. haftadan itibaren belirginleşir. Total insülin ihtiyacı kilogram (kg) başına 0.8-1.0 Ü/gün olarak hesaplanıp; hesaplanan dozun yarısı bazal, geriye kalan yarısı da bolus insülin şeklinde verilir. Başlangıçta sadece bazal insüline geçilecekse 0.1- 0.2 Ü/kg/gün olarak başlanılabilir. Mevcut insülinlerin plasentadan geçemedikleri gösterilmiştir. Uzun etkili insülinlerden insülin detemir, insülin NPH, insan insülini regüler insülin, analog insülinlerden insülin lispro ve insülin aspart gebelikte güvenli bir şekilde kullanılabilirler (kategori B). Uzun etkili insülinlerden insülin glargin, insülin degludec ve analog insülinlerden insülin glulusinin gebelikte kullanımları ile ilgili veriler yetersizdir.

GDM

Gebelerde plasenta kaynaklı insülin zıt hormonlar insülin direncine neden olur ve 24. haftadan itibaren karbonhidrat intoleransı ortaya çıkar (6). Buna cevap olarak pankreas beta hücrelerinden insülin üretiminde artış meydana gelmekte, periferik insülin direnci insülin üretimi artırılarak karşılanmaya ve KŞ normal aralıkta tutulmaya çalışılmaktadır. Yatkınlığı olan bireylerde ise gebelik sırasında oluşan insülin direncini düzeltmek için pankreasın insülin üretimini artırması mümkün olmaz ve bunun sonucu olarak GDM ortaya çıkar (6). Toplumların GDM sıklığı ile DM2 sıklığı birbirine yakındır. Dünyadaki canlı doğumların yaklaşık %7-14'de hiperglisemi görülmektedir (7). Ülkemizde yürütülen TURDEP 2 çalışmasında GDM sıklığı %6.5 olarak saptanmıştır (8). Yine ülkemizde yürütülen çok merkezli TURGEP çalışmasında ise sıklığının %16.2'ye yükseldiği görülmüştür (9). Bu nedenle tüm gebelere ülkemizde 24.-28. haftalarda tarama yapılması önerilmektedir .

Annenin glisemik kontrolü ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren en kapsamlı çalışmalardan biri olan "The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)" çalışmasıdır. Bu çalışmada 25.500' den fazla gebede 75 gr OGTT ile tarama yapılmış, plazma glukozu arttıkça doğum ağırlığının arttığı, ayrıca kordon kanı C-peptid düzeylerinin 90 persentilin üzerinde olma durumu, sezaryen doğum ve neonatal hipoglisemi sıklığının da arttığı gösterilmiştir (10). Bu çalışmanın izlem çalışması olan HAPO FUS' ta ise HAPO

çalışmasındaki GDM'u olan kadınların canlı çocuklarının takibinde anne kar-
nında yüksek glukoz düzeylerine maruz kalan bebeklerde çocukluk çağında
insülin direnci ve yüksek glukoz düzeyleri ile daha sık karşılaştığı; bu duru-
mun da anne ve çocuk vücut kitle indekslerinden ya da aile diyabet hikayesin-
den etkilenmediği görülmüştür (11).

Risk faktörlerine bakılmaksızın 24-28. haftalar arasında tüm gebelere GDM
araştırmak için tarama yapılması gerekmektedir. Genellikle geleneksel iki aşā-
malı tanı yöntemi kullanılmaktadır. Son yıllarda bu yaklaşıma alternatif olarak
tek aşāmalı tanı yöntemi de tercih edilmektedir.

İki aşāmalı tanı yaklaşımı

1. 50 gr oral glukoz ile yapılan aşāma : Gün boyu 2 saatlik açlığın ardından
herhangi bir zamanda yapılabilir. 50 g glukozlu sıvı içirilmesinin ardından
1. saatte bakılan KŞ düzeyi ≥ 140 mg/dl ise GDM için kuşkuludur ve 2. aşāma
olan 100 gr OGTT ile doğrulama testi gerekir. Ancak 1. saat glukoz düzeyi
>180 mg/dl olan bireylerde doğrulamaya gerek yoktur ve bu bireylerin
GDM gibi izlenmeleri ve tedavi edilmeleri önerilmektedir (1, 2).

Tablo 2: Gebelerde 100 g glukozlu OGTT sonrası patolojik değerler

Açlık plazma KŞ düzeyi	≥ 95 mg/dL
1. Saat plazma KŞ düzeyi	≥ 180 mg/dL
2. Saat plazma KŞ düzeyi	≥ 155 mg/dL
3. Saat plazma KŞ düzeyi	≥ 140 mg/dL

2. 100 gr oral glukoz ile yapılan aşāma: Tarama testi pozitif olan gebelere tanı
koymak amacıyla 100 g OGTT yapılmalıdır. Test sabah saatlerinde ve 8
saatlik aç bırakılarak yapılmalıdır. Test 3 saat sürer ve tanı için yukarıdaki
plazma glukoz ölçümlerinden **en az iki değerin** normal sınırların üzerinde
olması gerekir (Tablo 2) (1, 2).

Tek aşāmalı tanı yaklaşımı 75 gr OGTT:

Bu test için 8 saatlik açlık sonrasında sabah saatlerinde 75 g glukoz alımının
ardından bazal, 1. ve 2. saatlerde KŞ düzeylerine bakılır. GDM tanısı için aşā-
ğıdaki plazma glukoz değerlerinden **herhangi bir tanesinin** saptanması yeter-
lidir (Tablo 3) (1, 2).

Tablo 3: Gebelerde 75 g glukozlu OGTT sonrası patolojik değerler

Açlık plazma KŞ düzeyi	≥92 mg/dL
1. Saat plazma KŞ düzeyi	≥180 mg/dL
2. Saat plazma KŞ düzeyi	≥153 mg/dL

Tedavi

1. *Tıbbi beslenme ve egzersiz tedavisi:* GDM tanısı konan hastalarda birinci basamak tedavi tıbbi beslenme ve aerobik egzersizdir. Gebelerde bu süreçte kilo alım hedefleri gebelikten önceki BKİ'ne göre belirlenir. Genel olarak ilk trimesterde 0.5-2 kg artış olduğu kabul edilip gebelik boyunca izlenmelidir. Ortalama 5-10 kg artışı makuldür. Gebelerin kilo vermeleri için diyet önerilmemekte; fakat fazla kilolu yada obez iseler enerji kısıtlaması yapılabilmektedir.

Gebelik sürecinde eğer gebede egzersize engel teşkil eden bir durum yoksa 20-60 dk aerobik egzersiz (yürüyüş, yüzme, plates, yoga) tavsiye edilir.

Hastalardan KŞ takibi yapmaları istenir. İdeal olan evde kendi kendine KŞ ölçümü yapmalarıdır. Tercih edilecek ölçüm şekli her öğün öncesi ve sonrası birinci saattir. Ancak bazı gebelerde 2. saatteki KŞ'inde problem vardır; bu durumda 1 hafta 1. saate, 1 hafta 2. saatte ölçmesi istenir. Genellikle iki hafta yaşam tarzı yönetimi (tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite) ile takip edildikten sonra glisemik hedeflere ulaşamayanlarda, insülin tedavisi başlanmalıdır. İlk hafta içinde KŞ ölçümlerinin yarıdan fazlası hedef değerlerin üzerindeyse ilk hafta bitiminde de insülin tedavisi başlanılabilir. Gebelerde insülin tedavisi, diyet ve egzersizle KŞ kontrol edilemiyorsa standart farmakolojik tedavidir (1, 2).

2. *Medikal tedavi:* Açlık ve tokluğa göre planlanır. Açken glukoz düzeyi >105 mg/dl ise, gece NPH/detemir insülin 0.1-0.15 Ü/kg dozunda başlanır. Tok iken glukoz düzeyleri >140 mg/dl ise, yemek öncesi kısa etkili regüler veya hızlı etkili analog insülin başlanmalıdır. Kahvaltıda 10 gram karbonhidrat için 1.5 Ü, öğle ve akşam 10 g karbonhidrat için 1 Ü şeklinde başlanır. Açken ve tokken plazma glukoz düzeyleri birlikte yüksek ise, çoklu (bazal-bolus) insülin tedavisi başlanır (1, 2).

Günlük insülin dozu 0.8- 1.0 Ü/kg olarak hesaplanır. Hesaplanan toplam günlük insülin dozunun % 50'si bazal insülin, geri kalan % 50'si ise bolus in-

sülin olarak verilir. Hesaplanan bolus dozu öğünlere dağıtılarak başlanmalı ve doz artışları 1. saat tokluk plazma glukozu ölçümüne göre yapılmalıdır (1, 2).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda oral anti diyabetiklerden gliburid veya metformin kullanımıyla ilgili olumsuz maternal sonuçlarda artış görülmemiştir (1). Her iki oral ajan da plasentayı geçer ve uzun dönem güvenlik verileri yeterli değildir, bu nedenle kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Her iki ilacın etkinlikleri insüline kıyasla daha düşüktür bu nedenle gebelikte diyabet tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç insülidir. Metformin tedavisi alanlarda maternal hipoglisemi ve kilo alımı daha azdır, ancak bazı çalışmalarda metformin kullananlarda perinatal kayıp ve preeklampsi oranlarını daha yüksek bulunmuştur. Laktasyon döneminde metformin ve diğer oral antidiyabetiklerin kullanımı kılavuzlar desteklemiyor (1, 2).

GDM olan kadınlar, doğumdan sonraki süreçte de izlenmeli glukoz düzeyleri normale gelmiş olsa dahi , 4-12. haftalarda 75 gr OGTT ile tarama yapılması önerilmelidir. Bu kadınlarda gelecekte tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir, bu nedenle GDM öyküsü olan kadınların 1-3 yılda bir diyabet taraması yaptırılmaları tavsiye edilmelidir. Daha önce GDM tanısı almış kadınlar tekrar gebelik planladıklarında GDM yönünden ve PGDM yönünden diğer gebelerden farklı olarak daha yakın ve titiz değerlendirilmelidir (1,2).

SONUÇ

Gebelikte DM, PGDM ve GDM olarak iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Daha önceden var olan veya ilk 24 hafta içinde ortaya çıkan DM, PGDM olarak tanımlanmaktadır. PGDM'da fetal anomalileri ve olumsuz sonuçları azaltmak için konsepsyondan en az 2-3 ay önce yeterli glisemik kontrol sağlanmalı; tercih edilecek yöntem insülin tedavisi olmalıdır. PGDM'lu hastalarda her trimesterde glisemik kontrollerin yanında göz ve böbrek kontrolleri de mutlaka yapılmalıdır. GDM için 24-28 haftalarda risk faktörlerine bakılmaksızın tek veya iki basamaklı yöntem ile tüm hamile kadınlar taranmalıdır. GDM saptanan hastalara ilk basamak olarak tıbbi beslenme ve egzersiz tedavisi önerilmelidir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamayan bireylere insülin tedavisi başlanmalıdır. GDM vakalarında, post partum dönemde, kalıcı diyabet ve pre-diyabet kontrol edilmelidir. Uzun dönemde de 1-3 yılda bir diyabet taraması yapılması tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(Suppl 1):S200-S210.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019.
3. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-1925
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Periconceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-1048
5. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2612-2616
6. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):3342.
7. American Diabetes Association Management of Diabetes in Pregnancy january volume 31, 2008
8. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80.
9. Aydın H, Çelik Ö, Yazıcı D, et al. TURGEP Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. *Diabet Med*. 2019 Feb;36(2):221-227.
10. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Jul;78(1):69-77.
11. Szmuiłowicz ED, Josefson JL, Metzger BE. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Sep;48(3):479-493.