

# Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Normal Glukoz Toleransına Sahip Gebelerde İnsülin Direnci, Laboratuvar Bulguları ve Klinik Faktörlerin Karşılaştırılması

## The Comparison of Insülin Resistance, Laboratory Results and Clinical Factors in Gestational Diabetes Mellitus Patients with Normal Pregnant Women without Glucose Intolerance

Halil Gürsoy PALA,<sup>a</sup>  
Yılmaz ÖZALP,<sup>b</sup>  
Gül SAATLİ GERÇEKLİOĞLU,<sup>c</sup>  
Abdullah Serkan YENER,<sup>d</sup>  
Sezer UYSAL,<sup>e</sup>  
Ata ÖNVURAL<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Erata Kadın Hastalıkları ve Doğum-Perinatoloji Merkezi, İzmir

<sup>b</sup>Tıbbi Biyokimya Kliniği, Elbistan Devlet Hastanesi, Kahramanmaraş,

<sup>c</sup>Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Manisa,

<sup>d</sup>Endokrinoloji BD,

<sup>e</sup>Biyokimya AD,

<sup>f</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 18.12.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 04.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Halil Gürsoy PALA  
Erata Kadın Hastalıkları ve Doğum-Perinatoloji Merkezi, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY  
gursoypala@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı alan hastalarda ve glukoz intoleransı olmayan normal gebelerde insülin direnci, laboratuvar bulguları ve klinik faktörleri karşılaştırmak. **Gereç ve Yöntemler:** 24-28. gebelik haftasında GDM tanısı almış 55 hasta ve glukoz intoleransı tespit edilmeyen 50 normal gebe çalışmaya alındı. Antenatal takiplerine devam etmeyen veya gebelik sürecinde komplikasyon gelişen gebeler çalışma dışı bırakıldı (n=25). İstatistiksel değerlendirme kalan 40 GDM ve 40 glukoz intoleransı olmayan gebe üzerinden yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 24-28. gebelik haftalarında açlık maternal kan örneğinde total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), HbA1c, glukoz, insülin ve C-peptid düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, HOMA-IR (homeostasis model assessment- insülin resistance) indeksi ile kaydedildi. Ölçümlerin her iki grup arasındaki ve tespit edilen diğer klinik-laboratuvar faktörlerle ilişkisi incelendi. **Bulgular:** GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre HbA1C, C-peptit, insülin, glukoz, trigliserid, LDL düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Total kolesterol ve HDL düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Hesaplanan HOMA-IR skoru GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksekti; c-peptit/insülin ve c-peptit/glukoz oranı anlamlı olarak düşüktü. **Sonuç:** Artmış maternal yağlanma ve plasenta hormonlarının insülin karşıtı etkisinin kombinasyonunun yol açtığı insülin direncinin GDM patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu çalışmada da HOMA-IR'nin GDM olasılığını yaklaşık sekiz kat artırdığı tespit edilerek; GDM patogenezinde insülin direncinin temel faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, gebelik; insülin direnci; glukoz intoleransı

**ABSTRACT Objective:** To compare insülin resistance, laboratory results and clinical factors in gestational diabetes mellitus (GDM) patients with normal pregnant women without glucose intolerance. **Material and Methods:** 55 GDM patients and 50 normal pregnant women who were between 24<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> week of gestation included in this study. 25 patients who had not completed antenatal visits or had developed complications during pregnancy period were excluded from study. Statistical analysis was performed for the rest of 40 GDM and 40 normal pregnant women without glucose intolerance. Total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), HbA1c, glucose, insülin and c-peptide levels were measured between 24<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> week of gestation after starvation in maternal blood sample which included into study. The relationship between these groups' measurements and the other established clinical-laboratory factors were investigated. **Results:** HbA1c, c-peptide, insülin, glucose, triglyceride and LDL levels were significantly higher in GDM patients compared with the group of patients with normal glucose tolerance. There was not significant difference in terms of total cholesterol and HDL levels. Calculated HOMA-IR score was significantly higher and c-peptide/insülin and c-peptide/glucose ratio were lower in GDM patients compared with the group of patients with normal glucose tolerance. **Conclusion:** It is accepted that increased maternal adipocyte and plasental hormones' effect against insülin combination had an important role in GDM pathogenesis. In this study; we ascertained that HOMA-IR was raised GDM probability 8 fold and showed that insülin resistance was one of the basic factor in GDM pathogenesis.

**Key Words:** Diabetes, gestational; insülin resistance; glucose intolerance

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(3):141-7

**G**estasyonel Diabetes Mellitus (GDM), insülin kullanıp kullanmadığından ve gebelikten sonra devam edip etmediğinden bağımsız olarak ilk kez gebelikte fark edilen veya başlayan, çeşitli şiddette hiperglisemi ile sonuçlanan karbonhidrat intoleransı tablosudur.<sup>1,2</sup> İnsülin direncinin sadece normal gebelik fizyolojisinde olan insülin karşıtı hormon artışına bağlı olmadığı anlaşılmıştır. Gebelikte ayrıca açlık serum glukoz düzeyinde azalma, tokluk glukoz düzeylerinde artış, açlık ve tokluk insülin düzeylerinde artış meydana gelmektedir. Pankreasda beta hücre hiperplazi ve hipertrofisi oluşmaktadır. Yağ dokuda ise lipolizde artış olmaktadır. Gebelik metabolizmasındaki bu fizyolojik değişiklikler sonucunda insülin duyarlılığında azalma görülmektedir.<sup>3</sup> İnsülin direnci ikinci trimester ortalarında başlayıp, üçüncü trimester boyunca artarak devam eder.<sup>4</sup> GDM'nin patogenezinin temeli olan insülin direncinin gelişme mekanizması hâlen tam olarak bilinmemektedir. GDM oluşan insülin direnci için artmış maternal adiposite ve plasenta hormonlar suçlanmaktadır.<sup>5</sup>

Gebelikte lipid metabolizması değişiklikler ilk trimesterde anabolik yağ depolanması ile glukoz ve amino asitlerin fetal kullanımının hızlanmasına yol açarken, terme yakın maternal yağ dokusu katabolizması artar. Erken gebelikte glukozun yağ hücrelerine geçişinde ve artmış yağ sentezinde, lipolizin engellenmesinde ve yağ hücre hipertrofisinde insülin öncü bir rol oynar. Gebeliğin geç dönemlerinde human plasental laktojen (hPL)'in yüksek konsantrasyonları insüline zıt bir etki göstererek lipolizi uyarır. Hamilelikte lipid metabolizmasındaki değişikliklerden en belirginini serum trigliseritlerindeki artıştır. Son trimesterdeki hipertrigliseridemi öncelikle çok düşük dansiteli lipoprotein artışından kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte gebelik süresince kolesterol ve fosfolipid seviyeleri de artar.<sup>6,7</sup>

Hiperlipidemi çevre, genetik zemin ve diyabetik sendrom arasındaki etkileşimden kaynaklanır. Bu diyabetik gebede heterojen hiperglisemi yanıtına yol açan insülin direnci, obezite, insülin eksikliği veya anormal genetik faktörlere ek olarak aşırı bir metabolik stres uyandırabilmektedir.<sup>8,9</sup>

Pankreasın beta hücrelerinden portal dolaşıma salgılanan insülinin %50'si karaciğerden ilk geçişte elimine edildiğinden, ancak %50'si genel dolaşıma katılıp, hedef dokulara taşınmaktadır. Hepatik yolla hızla metabolize edildiğinden, açlık insülin düzeyleri oldukça düşük bulunmaktadır.<sup>10</sup> Hiperglisemi varlığında saptanan hipoinsülinemi ise Tip I ve Tip II DM gibi etiyolojisinde insülin eksikliğinin rol oynadığı klinik durumlarda gözlenmektedir, C-peptid, proinsülinin insüline dönüşümü sırasında oluşmaktadır.<sup>10</sup> C-peptid ve insülin ölçümleri pankreas beta hücrelerinin sekretuar kapasitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır. Ancak C-peptid ölçümleri, insülin ölçümlerinden daha hassas olup, çeşitli klinik durumlarda, mevcut insülin sekresyonunu araştırmak için oldukça faydalı olmaktadır.

Bu çalışmada, GDM ve normal glukoz toleransına sahip olan gebelerde insülin direnci ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ile bu değerlerin diğer klinik faktörlerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik Polikliniğine 1 Ekim 2007-1 Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran, son adet tarihine göre 24-28. gebelik haftasında tekil gebeliği olan GDM tanısı almış 55 hasta ve gebelik seyri normal, glukoz intoleransı izlenmeyen 50 gebe dâhil edildi. GDM tanı kriteri olarak iki basamaklı tarama yöntemi tercih edildi. 50 g GCT sonrası 140 mg/dL ve üzeri gelen gebeler 100 g OGTT yapıldı. GDM tanısı, alınan dört maternal kan örneğinde iki veya daha fazla değer Carpenter ve Coustan kriterlerine göre (normal glukoz değerleri; açlık  $\geq 95$ , 1. saat  $\geq 180$ , 2. saat  $\geq 155$ , 3. saat  $\geq 140$  mg/dL) yüksek çıkması ile konuldu. Kontrol grubu ise bu kriterleri karşılamayan sağlıklı gebeler arasından seçildi.

- Çoğul gebeliği olanlar,
- Tip I, Tip II DM, kronik hipertansiyon, polikistik over sendromu, gebelik öncesi hiperlipidemi, metabolik sendrom öyküsü olanlar,
- Kan glukoz ve insülin düzeyini etkileyebilecek ilaç kullananlar,

- Endokrin bozukluğu olanlar,
  - Böbrek, karaciğer, kalp ve kronik sistemik inflamatuvar veya enfeksiyöz hastalığı olanlar,
  - Malignitesi olanlar,
  - Sigara kullananlar çalışmaya alınmadı.
- Gebelik takiplerinde;
- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi gelişenler (3 GDM, 1 kontrol),
  - Erken membran rüptürü veya erken doğum tehdidi nedeniyle ilaç kullananlar (kortikosteroid, ritodrin vb.) (2 GDM, 1 kontrol),
  - Preterm doğum yapanlar (2 GDM, 1 kontrol),
  - İntrauterin gelişme geriliği olan bebek doğuranlar (1 kontrol),
  - Malformasyonu ve metabolik hastalığı tespit edilen bebeğe sahip olanlar (1 GDM),
  - Doğumda fetal distress tespit edilenler (3 GDM, 3 kontrol),
  - Gebelik takibine kliniğimizde devam etmeyen hastalar (4 GDM, 3 kontrol) çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya toplam 80 hasta (40 GDM ve 40 kontrol) ile devam edildi.

Çalışma tek merkezli, multidisipliner, prospektif, kontrollü bir klinik araştırma olarak dizayn edildi. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya katılan gebelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya katılan gebelerden yaş, gravida, parite, önceki gebeliklerin öyküsü, öz geçmiş, soygeçmiş, mevcut gebelik öyküsü, ilaç kullanımı, gebelikte aldığı kilo bilgilerini içeren ayrıntılı anamnez alındı. Hastanın gebelik tarihi, son adet tarihinin ilk gününe göre tespit edildi. Şüphede kalınan durumlarda geriye dönük ilk trimester ultrasonografisindeki baş-popo mesafesine göre gebelik haftası belirlendi. Her hastanın çalışmaya alındığı gün ağırlık ve boy ölçümü yapıldı. Beden kitle indeksi (BKİ) [ağırlık (kg)/boy<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)] olarak hesaplandı. Ayrıca gebelik öncesi ağırlık ve BKİ'de hesaplandı.

GDM tespit edilen hastalar hastaneye yatırıldı ve diyet tedavisine başlandı. Diyetle kan glukoz regülasyonu sağlanamayan hastalarda insülin tedavisine geçildi. Kan şekeri regülasyonu sonrası taburcu edilen hastaların kan glukoz düzeyleri iki haftada bir poliklinik şartlarında kontrol edildi. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi. Doğumda tekrar ağırlık ölçümü yapıldı. Gebelik süresince aldığı kilo ve doğumdaki BKİ hesaplandı. Ayrıca bebeğin ağırlığı, boyu, cinsiyeti, doğum şekli ile 1. ve 5. APGAR skorları kaydedildi.

Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 24-28. gebelik haftalarında en az sekiz saat açlık sonrası antekubital bölgeden 10 cc venöz maternal kan örneği alındı. Alınan açlık maternal kan örneğinde total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, HbA1c ve glukoz düzeyleri Abbott Architect C 16000 analizöründe, orjinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, ABD). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı. İnsülin ve C-peptid düzeyleri Immulite 2500 cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, ABD), solid faz, kemiluminisans immünometrik yöntemle çalışıldı.

İnsülin direnci, HOMA-IR (homeostasis model assessment- insülin resistance) indeksi ile [açlık glukoz (mmol/mL) x açlık insülin (µIU/mL)] /22,5 formülüne göre hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15,0) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Kolmogorov-Smirnov Testi ile verilerin dağılımına bakıldı. Parametrik dağılım gösteren verilerde, iki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında student-t testi kullanıldı. Non-parametrik dağılım gösterenlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu değişkenlerin incelenmesinde sürekli değişkenler için lineer regresyon modeli kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 80 gebe değerlendirilmeye alındı. Kırk hastada GDM mevcutken, 40 sağlıklı gebeden kontrol grubu oluşturuldu. Buna

göre GDM'li hastalar ve sağlıklı gebeler arasında yaş (GDM ort. 29,80±4,15 ve kontrol ort. 28,47±5,19; p=0,21), gravida (GDM ort. 2,10±1,10 ve kontrol ort. 2,32±1,28; p=0,49), parite (GDM ort. 0,67±0,76 ve kontrol ort. 0,77±0,80; p=0,54), çalışmaya katıldıkları gebelik haftası (GDM ort. 27,43±1,56 ve kontrol ort. 26,47±1,89; p=0,11) ve gebelikte aldıkları kilo (GDM ort. 9,80±5,18 ve kontrol ort. 8,07±3,37; p=0,08), gebelik öncesi ağırlık (GDM ort. 67,51±16,06 ve kontrol ort. 66,16±10,02; p=0,65), gebelik öncesi BKİ (GDM ort. 25,57±4,96 ve kontrol ort. 24,70±3,51; p=0,37), çalışmaya katıldıkları gebelik haftasındaki ağırlık (GDM ort. 77,31±14,99 ve kontrol ort. 74,23±10,83; p=0,29) ve BKİ (GDM ort. 29,33±4,67 ve kontrol ort. 27,56±4,00; p=0,07) bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Çalışmaya katılan gebelerin açlık sonrası serumlarında yapılan laboratuvar analizinde; GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre HbA1C (GDM ort. 5,52±0,79 ve kontrol ort. 4,41±0,54; p<0,001), C-peptit (GDM ort. 5,07±1,90 ve kontrol ort. 2,40±0,73; p<0,001), insülin (GDM ort. 21,21±17,56 ve kontrol ort. 4,24±2,32; p<0,001), glukoz (GDM ort. 99,92±51,42 ve kontrol ort. 75,70±9,19; p=0,005), trigliserit (GDM ort. 251,55±78,53 ve kontrol ort. 193,35±64,09; p=0,001), LDL (GDM ort. 155,20±44,05 ve kontrol ort. 138,32±29,44; p=0,04) düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. Total kolesterol (GDM ort. 251,95±46,36 ve kontrol ort. 237,62±34,98; p=0,12) ve HDL (GDM ort. 57,20±11,38 ve kontrol ort. 61,72±11,62; p=0,08) ve düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Hesaplanan HOMA-IR skoru GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksekken (102,72±11,37 ve 14,12±7,71; p<0,001); C-peptit/insülin (0,36±0,22 ve 0,71±0,41; p<0,001) ve C-peptit/glukoz (0,005±0,02 ve 0,03±0,01; p<0,001) oranı anlamlı olarak düşüktü. Yapılan 50 gramlık glukoz yükleme sonrası bakılan kan glukoz düzeyleri açısından GDM'lilerde sağlıklı gebelere göre anlamlı olarak daha yüksekti (180,97±66,46 ve 123,87±25,56; p<0,001) (Tablo 2).

GDM tespit edilen tüm hastalara (n=40) diabetik diyet başlandı ve kan glukoz düzeyleri kontrol edildi. Kan şekeri regüle edilemeyen 26 hastaya

**TABLO 1:** Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Yaş	29,80±4,15	28,47±5,19	0,21
Gravida	2 (1-6)	2 (1-6)	0,49
Parite	1 (0-4)	1 (0-2)	0,54
Tanı Gebelik Haftası	27,43±1,56	26,47±1,89	0,11
Gebelik Öncesi Ağırlık (kg)	67,51±16,06	66,16±10,02	0,65
Gebelik Öncesi BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,57±4,96	24,70±3,51	0,37
Tanı Esnasında Ağırlık (kg)	77,31±14,99	74,23±10,83	0,29
Tanı Esnasında Gebelikte Aldığı Kilo (kg)	9,80±5,18	8,07±3,37	0,08
Tanı Esnasında BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	29,33±4,67	27,56±4,00	0,07

Gebelik ve parite hariç sonuçlar=Ortalama±Standart Sapma

Gebelik ve parite sonuçları=Ortanca (minimum-maksimum)

\*p<0,05, anlamlı.

**TABLO 2:** Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar verileri.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
HbA1C (%)	5,52±0,79	4,41±0,54	<0,001*
C-peptit (ng/mL)	5,07±1,90	2,40±0,73	<0,001*
İnsülin (uIU/mL)	21,21±17,56	4,24±2,32	<0,001*
Açlık Glukoz (mg/dL)	99,92±51,42	75,70±9,19	0,005*
HOMA-IR	102,72±11,37	14,12±7,71	<0,001*
C-peptit/insülin	0,36±0,22	0,71±0,41	<0,001*
C-peptit/glukoz	0,005±0,02	0,03±0,01	<0,001*
Trigliserit (mg/dL)	251,55±78,53	193,35±64,09	0,001*
Total Kolesterol (mg/dL)	251,95±46,36	237,62±34,98	0,12
HDL (mg/dL)	57,20±11,38	61,72±11,62	0,08
LDL (mg/dL)	155,20±44,05	138,32±29,44	0,04*
Glukoz Yükleme Testi (mg/dL)	180,97±66,46	123,87±25,56	<0,001*

Sonuçlar, Ortalama±Standart Sapma

\* p<0,05, anlamlı.

diyetle birlikte insülin tedavisine geçildi. Kan şekeri regülasyonu sağlanıncaya kadar insülin dozları arttırıldı. Sağlıklı gebelere herhangi bir diyet veya tedavi başlanmadı.

GDM tespit edilen gebelerde ortalama 38,66±0,85; kontrol grubunda ise ortalama 38,45±0,76 gebelik haftasında doğum gerçekleşti (p=0,25). Doğum şekli olarak GDM grubunda 16 normal doğum ve 24 sezaryen doğum; kontrol grubunda ise 21 normal doğum ve 19 sezaryen mev-

cuttu ( $p=0,08$ ). Bebek doğum kilosu GDM'lilerde ortalama  $3258\pm0,53$ ; kontrol grubunda  $3474,37\pm0,52$  olarak izlendi ( $p=0,07$ ). GDM'liler 24 erkek ve 16 kız; kontrol grubu 20 erkek ve 20 kız bebek doğum yaptı ( $p=0,37$ ). Her iki grup arasında 1. dakika (GDM ort.  $8,9\pm1,21$  ve kontrol ort.  $8,95\pm0,38$ ;  $p=0,92$ ) ve 5. dakika (GDM ort.  $9,75\pm0,80$  ve kontrol ort.  $9,97\pm0,15$ ;  $p=0,08$ ) APGAR skorları bakımından anlamlı fark yoktu. Doğumdaki anne vücut ağırlığı (GDM ort.  $80,62\pm14,56$  ve kontrol ort.  $76,18\pm9,74$ ;  $p=0,11$ ), doğuma kadar aldığı kilo (GDM ort.  $13,21\pm6,8$  ve kontrol ort.  $15,03\pm4,11$ ;  $p=0,15$ ) ve doğumdaki anne BKİ (GDM ort.  $30,62\pm4,74$  ve kontrol ort.  $30,43\pm4,07$ ;  $p=0,85$ ) bakımından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 3).

GDM varlığı bağımlı değişken olarak alındığında ise GDM ile bağımsız olarak HOMA-IR ( $\beta = -0,099$ ;  $p=0,005$ ; Odd's Oranı:  $8,057$  ( $0,846-0,97$  %95 güven aralığı) arasında ilişki olduğu izlendi. Diğer verilerle bağımsız ilişki saptanmadı (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Artmış maternal yağlanma ve plasenta hormonlarının insülin karşıtı etkisinin kombinasyonunun yol açtığı insülin direncinin GDM patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir.<sup>4,11,12</sup> Aynı şekilde pankreas beta hücrelerinde fonksiyon bozukluğunun da GDM patogenezinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>4,11,12</sup> GDM tanısında insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozuklu-

**TABLO 3:** Doğumla ilgili bulgular.

	GDM (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Doğum haftası	$38,66\pm0,85$	$38,45\pm0,76$	0,25
Doğum şekli	16 ND-24 C/S	21 ND-19 C/S	0,08
Doğum bebek kilo (g)	$3258\pm0,53$	$3474,37\pm0,52$	0,07
Bebek cinsiyet	24 E-16 K	20 E-20 K	0,37
APGAR 1. dk	$8,9\pm1,21$	$8,95\pm0,38$	0,92
APGAR 5. dk	$9,75\pm0,80$	$9,97\pm0,15$	0,08
Doğum anne kilo (kg)	$80,62\pm14,56$	$81,46\pm11,07$	0,77
Gebelikte alınan kilo (kg)	$13,21\pm6,8$	$15,03\pm4,11$	0,15
Doğum anne BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$30,62\pm4,74$	$30,43\pm4,07$	0,85

Sonuçlar, Ortalama±Standart Sapma

ND: Normal spontan vajinal doğum; C/S: Sezaryen doğum; E: Erkek; K: Kız.

\* $p<0,05$ , anlamlı.

**TABLO 4:** Bağımlı değişken olarak GDM alındığında lineer regresyon analizi modeli.

Değişken	$\beta$	p	OR	% 95 GA
Yaş	0,013	0,87	0,024	0,856-1,119
Gebelik öncesi BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,036	0,88	0,02	0,632-1,699
Tanı BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,217	0,36	0,812	0,501-1,291
HOMA-IR	-0,099	0,005*	8,057	0,846-0,970

BKİ: Beden kitle indeksi; GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus; OR: Odd's oranı; GA: Güven aralığı.

Bağımlı değişken GDM varlığı; Model  $r^2=0,75$ ; \*  $p<0,05$ , anlamlı.

ğunun sonucu olarak bozulan serum glukoz değerleri kullanılmaktadır.

Amerikan Diabet Derneği [American Diabetes Association-ADA] önerilerine göre GDM tanısında iki basamaklı yaklaşımın ilk basamağını 50 gramlık glukoz yükleme testi oluşturmaktadır.<sup>13</sup> Kesme noktası 140 mg/dL'nin üzeri alındığında GDM teşhisinde başarı artmakta ve yanlış negatif hasta sayısı az olmaktadır. Di Cianni ve ark. 50 gramlık glukoz yükleme testinin çoğu GDM hastasını tespit ettiği ve yanlış negatif değerlerin %1,6 olduğunu bulmuşlardır.<sup>14</sup> Bizim çalışmamızda da 50 gram glukoz yükleme testi GDM teşhisinde yüksek doğruluk oranı tespit edildi. 50 gram glukoz yükleme testinin GDM'yi saptamadaki duyarlılığını %90 olarak bulduk. Bu oranında ADA'nın tahmin oranları ile uyumlu olduğunu gözlemledik.<sup>13</sup>

Bir başka ilginç bulgumuz da 24-28. gebelik haftasında HbA1c seviyelerinin GDM'lilerde normal gebelere göre anlamlı olarak yüksek olmasıydı. Bu gebelik haftalarında glukoz intoleransında HbA1c'nin belirteç olarak kullanılması farklı yorumlanmıştır. Agarwal ve ark. GDM'li gebelerin 1/3'ünde HbA1c düzeylerinde anlamlı bir artış saptamışlar.<sup>15</sup> Buna karşın GDM'lilerle normal gebeler arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı değişiklik saptamayan daha önce yapılmış çalışmalar da mevcuttur.<sup>16,17</sup>

Diğer sonuçlarımızdan biri de GDM hastalarında trigliserit düzeylerinin normal glukoz toleransına sahip gebelere göre daha yüksek olmasıydı. Bu muhtemelen GDM'deki insülin artışının, dolaşımda yağ asitlerinin miktarını artırıp serumdaki trigliseritlerin de artışına yol açması nedeniyledir.

GDM'de kontrol grupları ile karşılaştırıldığında azalmış insülin duyarlılığı söz konusudur. Çeşitli çalışmalarda GDM'de öglisemik klemp tekniği ile insülin duyarlılığının azaldığı bulunmuştur.<sup>4,18</sup> Düşük insülin duyarlılığı aynı zamanda HOMA ve nicel insülin duyarlılık kontrol indeksi [quantitative insülin sensitivity check index (QUICKI)] modellerinde de tarif edilmiştir.<sup>19</sup> GDM'de insülin direnci ise artmış açlık insülin ve C-peptit seviyeleri ile kanıtlanmıştır.<sup>20</sup> Bizim bulgularımızda da GDM hastalarında normal gebelere göre insülin direncini doğrulayacak şekilde daha yüksek açlık insülin, C-peptit ve HOMA-IR skoru mevcuttu.

Daha önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında GDM için diğer risk faktörleri açısından çelişkili sonuçlar bulduk. Çalışmamızda yaş, gebelik öncesi BKİ, tanı esnasındaki BKİ, doğumdaki BKİ, tanı esnasında ve gebelikte alınan kilo GDM için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmedi. Daha geniş bir popülasyonda bu değişkenlerin GDM'yi öngörmede anlamlı belirteçler olduğu gösterilmiştir.<sup>21-23</sup> Bu bulgu, çalışma örneklem grubumuzun küçük olması ve gebelikte anormal glukoz toleransını öngörmede az gücü olduğuna bağlanabilir.

GDM tedavisinin yapı taşını tıbbi beslenme tedavisi ve bu diyet tedavisi yetersiz kalırsa insülin tedavisi oluşturur.<sup>24</sup> Yaptığımız çalışmada, GDM'lilerle normal glukoz toleransına sahip gebelerde

yenidoğan ağırlığı açısından fark izlemedik. Çalışmamızda makrozomi 4500 g ve üzeri olarak değerlendirilirse sadece normal glukoz toleransına sahip gebelerde iki bebek makrozomikti. GDM'lilerde ise makrozomik bebek yoktu. Makrozomi 4000 g ve üzeri olarak değerlendirilirse beş GDM grubunda, dört kontrol grubunda makrozomik bebek mevcuttu. Bu muhtemelen fetal gelişimde önemli bir faktör olan maternal beslenmeyi GDM'lilerde düzenlememiz ve bunun yetersiz kaldığı durumlarda da istenen maternal glukoz düzeylerini sağlamak için ekzojen insülin tedavisine başlamamızla açıklanabilir. Çalışmamızda maternal beslenme ve glukoz düzeylerinin iyi kontrolü, GDM'lilerde yenidoğan makrozomi insidansını azaltmıştır.

Son olarak GDM varlığı bağımlı değişken olarak aldığımız lojistik regresyon analizinde HOMA-IR'nin GDM olasılığını yaklaşık sekiz kat arttırdığı tespit edilmiştir. Bu da GDM patogenezinde insülin direncinin en temel faktörlerden biri olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, GDM'ye yatkınlık veya sebebiyet verecek birçok faktör bulunmakla birlikte en önemli predispozan faktörün insülin direnci olduğu görülmektedir. insülin direncine katkıda bulunan faktörleri tespit etmek için daha geniş hasta grubu ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

## KAYNAKLAR

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl 1):S5-20.
2. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman RF, McDuffie RS; Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28(3):579-84.
3. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43(1):87-98.
4. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(4):848-54.
5. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):989-93.
6. Bükülmez O, Durukan T. [Gestational diabetes mellitus]. Kişnişçi HA, Göksin E, editörler. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996. p.378-83.
7. Gabbe SG. Diabetes mellitus in pregnancy: have all the problems been solved? *Am J Med* 1981;70(3):613-8.
8. Wilson JD, Foster DW. *Diabetes. Williams Textbook of Endocrinology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1992. p.993-1005.
9. Hollingsworth DR. Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. *Clin Perinatol* 1983;10(3):593-614.
10. Oats JN. Obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991;5(2):395-411.
11. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(3):485-91.
12. Buchanan TA, Kjos SL. Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1854-7.
13. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S5-S10.

14. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A, et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(2):131-7.
15. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J, Ezimokhai M, Thomas L. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycated proteins. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51(1):67-73.
16. Shah BD, Cohen AW, May C, Gabbe SG. Comparison of glycohemoglobin determination and the one-hour oral glucose screen in the identification of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):774-7.
17. Frisoli G, Naranjo L, Shehab N. Glycohemoglobins in normal and diabetic pregnancy. *Am J Perinatol* 1985;2(3):183-8.
18. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):903-16.
19. Endo S, Maeda K, Suto M, Kaji T, Morine M, Kinoshita T, et al. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(6):343-9.
20. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(4):341-7.
21. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Yu L, Dong L, Li J, et al. Gestational diabetes mellitus in women of single gravidity in Tianjin City, China. *Diabetes Care* 2002;25(5):847-51.
22. Makgoba M, Savidou MD, Steer PJ. An analysis of the interrelationship between maternal age, body mass index and racial origin in the development of gestational diabetes mellitus. *BJOG* 2012;119(3):276-82.
23. Shah A, Stotland NE, Cheng YW, Ramos GA, Caughey AB. The association between body mass index and gestational diabetes mellitus varies by race/ethnicity. *Am J Perinatol* 2011;28(7):515-20.
24. Aydın K, Çınar N, Gürlek A. [Gestational diabetes mellitus treatment and monitoring]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2010;3(1):14-20.