

Gestasyonel Diabet Tarama ve Tanısında Yeni Yaklaşımlar

NEW APPROACHES ON SCREENING AND DIAGNOSIS IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: REVIEW

Cemil KAYA*, Bület ÖZÇELİK*, Gülşen VARDAR**

* Arş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelikte teşhis edilen, değişik derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. GDM, gebelerin ortalama %3-5'inde görülmektedir. GDM ve obezite rutin obstetrik pratikte en sık karşılaşılan metabolik bozukluklardır. Bu sunumda GDM'li kadınların glukoz metabolizmasındaki değişiklikler, tarama ve tanısındaki yaklaşımlar yeni çalışmaların ışığı altında tartışılmaktadır.

Hem anne, hem de fetus için başarılı bir gebeliğin gerçekleşmesi gebelik boyunca karbonhidrat metabolizmasındaki değişikliklere bağlıdır. Normal gebelikte glukoz toleransındaki sapma ve hiperinsulinizmle metabolik adaptasyon sağlanır; ancak, kadınların sadece küçük bir kısmında GDM tanısı koyduracak tanısal kriterler vardır. GDM tanımı üzerine pek çok tartışmalar olsa da, perinatal morbidite ve mortalite arasında yakın ilişkiler kurulmuştur. Bu nedenle, GDM'li kadınlar obstetrik yönden daha yakından takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, Glukoz metabolizması, İnsulin sensitivitesi, Gebelik, Oral glukoz tolerans testi, 75 gm yükleme, 100 gm yükleme

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:141-145

Summary

Gestational diabetes is defined as carbohydrate intolerance of variable severity with onset or first recognition during the current pregnancy. It affects between %3-5 of all pregnant women. Gestational diabetes mellitus and obesity are common metabolic abnormalities encountered in routine obstetric practice. In this presentation, longitudinal changes during gestational diabetes mellitus, approach to screening and diagnosis, in the light of current reports are discussed.

The metabolic adaptation which occurs during normal pregnancy involves apparent deterioration of glucose tolerance and hyperinsulinism, but only in a minority of women are diagnostic criteria for gestational diabetes present. Though many contradictions continue on the definition of gestational diabetes close relation with perinatal morbidity and mortality were proven. It therefore remains necessary to screen for gestational diabetes and if possible to perform general screening of all pregnant women.

Key Words: Gestational diabetes mellitus, Glucose metabolism, Insulin sensitivity, Pregnancy, Oral glucose tolerance test, 75 gm load, 100 gm load

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:141-145

Teşhis konmamış GDM'de perinatal mortalite artar. Bu artmış perinatal mortalite GDM taranması için bir endikasyon oluşturur. GDM'de ayrıca perinatal morbidite ve özellikle de fetal makrozomi artmıştır. Fetal makrozomiden dolayı operatif doğum, travmatik doğum ile hipoglisemi ve hiperbilirubinemi gibi neonatal metabolik komplikasyonlarda artış olması bozukluğun klinik önemini ortaya koymuştur. Ayrıca, GDM'li annelerin bebeklerinde çocukluk ve adölesan çağda daha yüksek bir oranda obezite ve karbonhidrat metabolizma bozukluğu geliştiği de gözlenmiştir (1,2).

Gestasyonel diabeti olan kadınlar ileriki yaşamlarında diabet için önemli risk altındadırlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ilk kez gebelikte glukoz intoleransı geliştiren bu kadınların, insuline bağımlı olmayan diabet ya da Tip II diabet olarak klasifiye edilen hastalara yakın benzerlik

Geliş Tarihi: 05.11.1999

Yazışma Adresi: Dr.Cemil KAYA
Kutlugün Sok. No: 8/5
İçcebeci, ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10

gösterdiği bulunmuştur. Bu hastalarda gebelik sonrasında dahi, kiloya bağlı olarak insülin salınımında ve insülin sensitivitesinde çeşitli derecelerde azalma mevcuttur (3).

Tarama Testleri

Gestasyonel diabetes için, ilk ve en basit tarama testi hikaye almaktır. Bilinen risk faktörleri; ailede DM öyküsü, gebelikte anormal OGTT, obez ya da yaşlı olma, makrozomik bebek doğurma (>4.1 kg), konjenital anomalili çocuk doğurma ve açıklanamayan fetal ölümdür. Sadece öyküye dayalı bir diabetes taramasının sensitivitesi oldukça düşüktür. Hikaye bir tarama testi olarak kullanıldığında, gestasyonel diabetesli kadınların % 50'si kaçırılabilir (4).

Hikayenin sensitivitesinin düşük olması, kısmen hikayedeki risk faktörlerinin etkilenmiş gebelikten sonra saptanmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle prospektif çalışmalarda ilk gebelikte GDM geliştirecek kadınların saptanması daha zordur.

Hikayenin sensitivitesini artırmak için O'Sullivan ve ark. tarafından 1 saatlik 50 gram glukoz yükleme testi kullanılmıştır. Bu testte, 50 gr glukoz, hastaya oral yoldan, öğünden bağımsız olarak günün herhangi bir saatinde verilir ve bir saat sonra glukoz düzeyi için venöz kan örnekleme yapılır. Sonuç, esas alınan eşik değerin üzerindeyse tanısal test olan 3 saatlik 100 gramlık oral glukoz tolerans testi uygulanır (5).

Günümüzde, gestasyonel diabetes taraması için en sık kullanılan 50 gram yükleme testinin eşik değeri için tam bir anlaşma sağlanamamıştır. O'Sullivan'ın başlangıç çalışmasında eşik değeri 130/mg/dl kabul edildiğinde; bu eşik değerin GDM için sensitivitesi % 79, spesifitesi % 87 olarak bulunmuştur. Bu çalışma, tüm hastalara hem tarama hem de altın standart olarak nitelenen 100 gr'lık tanı testi yapıldığı için bu alandaki en değerli çalışmadır. Bir süre sonra laboratuvarlar glukoz ölçümünü tam kan yerine plazma örneklerinden ve Somogy-Nelson metodu yerine, daha spesifik enzimatik metodlarla ölçmeye başlayınca, eşik değerleri de yeniden gözden geçirilmiştir. Kanda ölçülen 130 mg/dl eşik değeri, plazmada 148 mg/dl'ye karşılık gelmektedir. Plazmadaki kan glukoz değerleri tam kandan %14 daha fazladır. Somogy-Nelson metodu glukoz dışında, ortalama 5 mg/dl diğer indirgeyici maddeleri saptamaktadır. Enzimatik

metotlar daha hassas olduğundan 5 mg/dl kadar daha düşük değerler vermektedir. Bu düzeltmeler yapıldığında O'Sullivan'ın ortaya koyduğu eşik değeri olan 130 mg/dl, 142 mg/dl'ye değiştirilmiştir (5,6).

Tarama testi için 50 gr glukoz içirilmesinin hastaya getirebileceği zorluğu azaltmak amacıyla kahvaltı tolerans testi geliştirilmiştir. Yaklaşık 600 kcal'lık yemeği takiben 1. Saatte venöz plazma glukoz değerinin 100 mg/dl'nin üzerinde olmasıyla test pozitif kabul edilmiştir. Bu değerin gestasyonel diabetes için sensitivitesi % 96, spesifitesi % 74 bulunmuştur. Ancak 1. saat eşik değeri 120 mg/dl kabul edildiğinde sensitivite % 75 bulunmuştur(6).

Başka bir çalışmada; 3. Trimesterde rutin olarak Postprandial 2. Saat plazma glukoz seviyesi bakılması ve 120 mg/dl üzerinde gelenlere hemen uygun diabetesli diyetin başlanması hatta insülin tedavisi önerilmiştir. Ancak bu yöntem, hastalara tam olarak gestasyonel diabetes tanısı koymadığından ileriye yönelik çalışmalar açısından sorgulanmaktadır (5,6).

Normal bir diyetle benzer karbonhidrat, yağ ve protein karışımından oluşan, sadece glukoz içermeyen başka bir tarama testi kullanmaya başlayan çalışmalar halen devam etmektedir.

Saf glukoz yükleme testinin bir çok hastada bulantı, kusma yapması, araştırmacıların değişik glukoz solusyonları kullanmasına neden olmuştur. Glukoz polimer solusyonu kullanılarak yapılan çalışmalarda, sonuçlar benzer bulunmuştur. Başka bir grup araştırmacıda 50 gr glukozu 150 ve 450 ml suda çözerek vermeyi karşılaştırmışlar ve gastrointestinal semptomların oldukça az olduğunu görmüşlerdir. Sonuçlar ise saf glukoz yükleme testi ile benzerdir. Araştırmacılar çalışmada kullanılan solusyonların sıcaklığını belirtmemişlerdir. Ancak Couston ve ark.; solusyonların soğuk uygulandığında daha az gastrointestinal yan etkiye sahip olduğunu, özellikle buzla uygulandığında yan etkilerin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

En az iki çalışmada glukoz tolerans testi ile fetal makrozomi arasındaki ilişki gösterilmiştir. Glukoz tolerans testlerinde uygun eşik değere karar vermek biraz keyfidir. Bu konulara açıklık getirinceye kadar, şimdiki eşik değerleri kullanmak mantıklı görünmektedir (4,6,7).

Tanı

Gestasyonel diabetes tanısı oral veya iv glukoz tolerans testi ile konur. İntravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) daha kesin sonuçlar verdiği halde, kolay uygulamadan dolayı oral yol tercih edilmektedir.

Couston ve ark., 6000 gebede yaptıkları bir çalışmada; hegzokinaz metoduyla bakılan venöz plazma eşik değeri 130 mg/dl kabul ederek 100 gr tanı testi yapmışlardır. Gestasyonel diabetes tanısı konmuş olan hastaların %10'nun, 130-139 mg/dl arasında değerlere sahip olduğu görülmüştür. Bu verilere göre venöz plazmada 130 mg/dl eşik değeri ile tarama yapıldığında, testin sensitivitesi %100'ü bulmaktadır. Tüm popülasyon bu eşik değeriyle tarandığında sonucun pozitif bulunup, tanısal OGTT uygulama oranı %14'den %23'e yükselmiştir. Bu da her gestasyonel diabetes tanınması için gereken mali yükü %12 oranında arttırmıştır. Bu nedenle American Diabetes Association (ADA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) eşik değeri olarak 140 mg/dl'i önermişlerdir (4-6).

ADA, tüm gebe kadınların 50 gr 1 saatlik glukoz yükleme testiyle 24-28. haftalar arasında taranmasını ve venöz plazma glukoz eşik değerini 140 mg/dl olarak kabul edilmesini önerir (7).

ACOG ise daha önceden 50 gr yükleme testinin 30 yaş ve üzerindeki kadınlara ve risk faktörü olan daha genç hastalara uygulanmasını önermiştir. ACOG yakın zamanda bu önerisini değiştirmiştir ve ADA'nın uygulanmasının daha mantıklı olduğunu söylemiştir (8).

O'Sullivan ve ark., 50 gr tarama testini ilk tanımladıklarında öğünden bağımsız olarak yapıyordu. Daha sonraları bu testi açlık halinde yapmanın bir avantajı olup olmadığı araştırılmıştır. Diabetes olmayan normal bireylerde sonuçlar açlık ya da tokluk durumunda etkilenmemiştir. Ancak gestasyonel diabetesli hastalarda, açlık durumunda test uygulandığında, tokluk durumuna kıyasla daha yüksek glukoz değerleri elde edilmiştir (174 ± 29'a karşı, 155 ± 24). Yani açlık durumunda 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi uygulandığında, spesifite düşürülmeden sensitivite artırılmaktadır.

Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada, son öğünden 50 gr-1 saat glukoz yükleme testine kadar geçen süredeki ilişki değerlendirilmiştir. Test sonuçları öğünden 1-2 saat sonra en düşük (113 mg/dl), son öğünden 4 saat sonra da en yüksek (124 mg/dl) bulunmuştur. Sermer ve ark. (1995), son öğünden geçen zamana göre farklı glukoz eşik değerleri kullanmayı önermişlerdir. Ancak bu önerinin uygulanması zordur; çünkü önerilen eşik değerler birbirine çok yakındır (148, 142, 149 <2, 2-3, 3>) (9).

World Health Organization (WHO), gestasyonel diabetes tanısında 75 gr 2 saatlik test önermekteydi. WHO, gebeliğin glukoz metabolizması üzerinde olan etkilerini ihmal etmekte ve normal popülasyona uygulanan testi kabul etmekteydi (10,11).

Internasyonal gestasyonel diabetes kongrelerinde (1985, 1991) WHO'nun daha önce kabul ettiği 75 gr 2 saatlik glukoz tolerans testi yerine, National Diabetes Data Grubunun 2 basamaklı tarama ve tanı yönteminin kullanılması kabul edilmiştir. NDDG değerleri, venöz plazma glukoz değerlerine göre düzeltilmiş, ADA ve ACOG tarafından da kabul edilen değerlerdir. Sock ve ark., NDDG kriterlerinin %95'in üzerinde güvenilir olduğunu bildirmişlerdir (11,12).

Carpenter ve Couston, O'Sullivan'ın orijinal değerlerini, bakılan materyal ve yöntemle göre modifiye etmişler ve NDDG kriterlerinden %10 daha düşük değerler bulmuşlardır. Ancak Carpenter ve Couston dönüşümünün %95 güvenilirlik sınırında olduğu saptanmıştır. Carpenter ve Couston kriterlerinin daha fazla onaya ve kullanıma ihtiyacı olduğu görülmektedir (6, 11, 12).

Gestasyonel diabetes tanısında ileri sürülen bir diğer tanı testi Graz kriterleridir. Bu testte, 3 günlük yüksek karbonhidratlı diyet sonrası 75 gr glukoz oral yüklenmekte ve 1. saat kapiller kanda glukoz bakılmaktadır. Eğer 1. saat kan glukozu 160 mg/dl'nin üzerinde ise gestasyonel diabetes tanısı konmaktadır. Ancak bu testin tek bir laboratuvar değere bağlı olması bir dezavantaj gibi görülmektedir.

1997'de yapılan 4. Internasyonal Diabetes Kongresinde, 75 gr'lık testin bir alternatif olabile-

ceği öne sürülmüştür. Ancak otorler tarafından kabul edilmemiştir. Çünkü 75 gr'lık testi iki basamaklı tarama ve tanı testi ile karşılaştıran çalışmalar henüz yoktur (13).

Gestasyonel diabet tanısında, standart metod hala 100 gr'lık testtir. Testin yorumlanmasında kabul edilen kriterler ise NDDG grubunun kriterleridir. Günümüzde 100 gr'lık testte, NDDG kriterlerine göre iki değer yüksekliği ile gestasyonel diabet tanısı konmaktadır.

OGTT' de sadece bir değer yüksekliğinde seçilecek yaklaşımda tartışma konusudur. Bazı araştırmacılar, NDDG kriterlerine göre tek değer yüksekliği olan hastalarda makrozomi, neonatal metabolik bozukluk gibi morbiditelere daha sık rastlanabileceğini göstererek, bu olgularında gestasyonel diabet gibi tedavi edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Magee ve ark., bir anormal değer için kötü sonuçlar için prediktiv olduğunu bulmuşlardır (15). Randomize bir çalışmada, tek değer anormalliği olan hastalarda diyet + insülin tedavisiyle perinatal morbiditede azalma gösterilmiştir (13,15).

Bir seride Carpenter ve Couston kriterlerine göre, bir değer yüksekliği saptanan 106 hastaya, 1 ay içerisinde tekrar 100 gr OGTT uygulanmış ve olguların %34'ünde iki değer yüksekliği saptanmıştır (6,16).

Sonuç olarak; 3 saatlik 100 gr OGTT'de bir değer yüksekliği olmasının gestasyonel diabet geliştirme açısından önemli bir risk getirdiği belirtilerek, bu durumda doğrudan tedaviye geçilebileceği gibi, testin ilerleyen gebelik haftalarında mutlaka tekrar edilmesi gerektiği bildirilmektedir (17,20).

Açık olan şudur ki; gestasyonel diabetin ne tanısı ne de taranması konusunda fikir birliği yoktur. Gestasyonel diabetin tarama ve tanı testlerindeki çelişkiler sürdüğü gibi şu andaki mevcut tedavilerin yararlılığı da tartışmalıdır. Bu tartışmaların ötesinde bir çok otör, gestasyonel diabetin önemli bir sağlık problemi olarak tanınması konusunda fikir birliğindedir. Bu konulara açıklık getirilinceye kadar, mevcut eşik değerleri kullanmak mantıklı görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Position statement: Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15 (suppl 2): 5-6.
2. Catalano PM, Tybir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E 60-7.
3. Sivan E, Chen X, Homka Cj, Reece EA, Baden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care* 1997; 20: 1470-5.
4. Couston DR. Methods of screening for and diagnosis of gestational diabetes. *Clin Perinatol* 1993; 20: 593-602.
5. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13 : 278-85.
6. Carpenter MW, Couston DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.
7. Deerachanawong C, Putiyanun C, Wongsuyat M, Seriat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 1070-3.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists, Management of diabetes mellitus in pregnancy, Washington: The College; 1986. Technical Bulletin No : 92.
9. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JWK, Farine D, et al. Impact of time since last meal on the gestational glucose test. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 607-16.
10. World Health Organization. Diabetes Mellitus : report of a WHO study Group. Geneva: WHO; 1985, Technical report series No : 727
11. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1994. Technical report series No : 844.
12. Summary and Recommendations of the second International Workshop - Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 2): 123-6.
13. Peter AW, Weiss Martin Haeusler, Franz Kainer, Peter Rürstner, and Josef Haas. Toward universal criteria for gestational diabetes : Relationships between seventy - five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 830-5.
14. Catalano Pm, Derstein IM, Wolfe RR, et al. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1255-62.
15. Magee MS, Wolden CE, Benedetti TJ, Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 1993; 269: 609-15.
16. Catalanolo PM, Drago NM, Amini SB. Longitudinal changes in pancreatic b-cell function and metabolic clearance rate of insulin in pregnant women with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Care* 1998; 21: 403-8.

17. Kalhan SC, Rossi K, Gruca L, Burkett E., O'Brien A. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest* 1997; 100: 1175-81.
18. Weiss PAM. Diabetes in pregnancy: Lessons from the fetus. In: Dornhorst A, Hadden DR, editors. *Diabetes and pregnancy: an international approach to diagnosis and management*. Chichester: John Wiley; 1996:221-40.
19. Patrick M. Catalano, MD, Lorraine Huston et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:903-16.
20. Ryan EA, O'sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34:380 -9.