

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

**GESTASYONEL DİABETES MELLİTUSTA
POSTPARTUM KARBONHİDRAT
METABOLİZMASI, METABOLİK SENDROM VE
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ**

Dr. BARIŞ AKINCI

**İÇ HASTALIKLARI,
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA YAN DAL**

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SENA YEŞİL

İZMİR, 2009

İÇİNDEKİLER

1. Özet

1.1 Türkçe

1.2 İngilizce

2. Giriş ve Amaç

3. Genel Bilgiler

4. Amaç

5. Materyal ve Metod

6. İstatistiksel analiz

7. Sonuçlar

8. Tartışma

9. Sonuç ve Öneriler

10. Kaynaklar

KISALTMALAR

ADA: American Diabetes Association, Amerikan Diyabet Cemiyeti

AHA: American Heart Association, AHA, Amerikan Kalp Cemiyeti

AUC: Area under curve, Eğri altında kalan alan

BAG: Bozulmuş açlık glikozu

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

CI: Confidence interval, Güven aralığı

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

HR: Hazard ratio, Hazard oranı

HDL: High density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein

HOMA: Homeostasis model assessment, Homestaz model ölçümü

IDF: International Diabetes Federation, Uluslararası Diyabet Cemiyeti

İMK: İntima media kalınlığı

LDL: Low density lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein

NCEP ATP-III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, Amerika

Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

OR: Odds ratio, Odds oranı

OGTT: Oral glikoz tolerans testi

pGDM: Previous gestational diabetes mellitus, Gestasyonel diabetes mellitus öyküsü mevcudiyeti

ROC: Receiver operating characteristic

SD: Standart deviasyon

SPSS: Statistical Package of Social Science

TNF-alfa: Tumor necrosis factor alfa, doku nekroz faktörü alfa

VKİ: Vücut kitle indeksi

WHO: World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo-1: GDM tanısında Carpenter ve Coustan kriterleri

Tablo-2: GDM izleminde hedef kan glikozu değerleri (Beşinci Uluslararası GDM Çalıştay Konferansı önerilerinden alınmıştır)

Tablo-3: ADA önerileri doğrultusunda 75 gram glikoz ile 2 saatlik OGTT sonuçlarının yorumlanması

Tablo-4: Metabolik sendromun tanımlanmasında NCEP ATPIII ve IDF kriterleri

Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubunda indeks gebeliğe ait bazal ölçümler

Tablo-6: Postpartum dönemde hasta ve kontrol gruplarının karbonhidrat intoleransı (tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı) ve metabolik sendrom gelişimi ve sonlandırma vizitinde insülin direnci ve kardiyovasküler risk göstergeleri

Tablo-7: Postpartum dönemde diyabet gelişimi için gebelik dönemine ilişkin belirleyici faktörlerin tek değişkenli (univariate) regresyon analizi ile değerlendirilmesi

Tablo-8: GDM tanı amacıyla kullanılan OGTT'den elde edilen glikoz değerlerinin postpartum dönemde diyabet gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo-9: Postpartum dönemde antropometrik ölçümler ile belirlenen obezitenin ve kilo değişiminin diyabet gelişimi ile ilişkisi

Tablo-10: Karotid İMK ile ilişkili değişkenler

Tablo-11:

a. Postpartum karbonhidrat intoleransı veya diyabet gelişen hastalarda ölçülen karotid İMK'nın normal karbonhidrat metabolizması tespit edilen hastalar ile karşılaştırılması

b. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda karotid İMK ölçümlerinin karşılaştırılması

c. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda karotid IMK ölçümlerinin karşılaştırılması

Grafik-1: Olguların pozitif metabolik sendrom kriterleri yönünden dağılımlarının karşılaştırılması (NCEP ATP III kriterleri kullanılmıştır)

Grafik-2: OGTT glikoz değerleri ve postpartum diyabet gelişimi ilişkisi

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları, Endokrinoloji ve Metabolizma yan dal uzmanlık tezimi hazırlamamdaki kıymetli yardım ve görüşleri nedeniyle başta tez danışmanım ve bilim dalı başkanım sayın Prof. Dr. Sena Yeşil'e, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Sevinç Eraslan, Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi ve Doç. Dr. Fırat Bayraktar'a teşekkür ederim. İç Hastalıkları ihtisasım ve devamında Endokrinoloji ve Metabolizma yan dal ihtisasım süresince katkıları nedeniyle başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim. Tez hasta grubunun oluşturulması ve izlem sürecindeki katkıları nedeniyle Uzm.Dr. Serkan Yener, Uzm. Dr. Tevfik Demir ve Uzm. Dr Levent Kebapçılar'a ve hasta takip süreci ve çalışmanın yürütülmesi konusundaki üstün gayreti nedeniyle Asistan Dr. Aygül Çeltik'e, hastaların radyolojik değerlendirmelerindeki katkıları nedeniyle Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mustafa Seçil'e, Asistan Dr. Mustafa Barış'a ve Asistan Dr. Sinan Genç'e teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteğini esirgemeyen anne ve babama, kardeşim Dr. Özlem Akıncı'ya teşekkür ederim.

Her zor dönemde olduğu gibi tez çalışmamın tasarlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılması aşamasındaki pozitif motivasyon ve destekleri için sevgili eşim Dr. Gülçin Akıncı'ya ve oğlum Efe Yağız Akıncı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Barış Akıncı

İzmir, Temmuz 2009

ÖZET:

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) öyküsü bulunan kadınlar ileriki hayatlarında diyabet gelişimi için artmış risk altındadır. GDM öyküsü kardiyovasküler hastalıklara sebep olan bir risk faktörleri kümesi olarak tanımlanan metabolik sendrom için artmış risk ile ilişkilidir. Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasında GDM'li kadınlarda takip eden postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı ve diyabet gelişiminin belirleyicilerini tanımlamayı amaçladık. Ayrıca metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmeye çalıştık.

Çalışmaya 252 sıralı GDM hastası katıldı. En az bir yıl boyunca hastane ziyaretlerine düzenli gelmeyen hastalar çıkarıldıktan sonra analizler 195 hasta ile tamamlandı. 71 normal kilolu GDM için tarama testi negatif kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

3.39 yıllık ortalama bir takip süresi sonrasında diyabet, bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu prevalansı GDM öyküsü bulunan kadınlarda sırasıyla % 13.8, %22.6 ve %29.3 olarak, kontrollerde sırasıyla %0, %0 ve %2.8 olarak bulundu ($p < 0.001$). Metabolik sendrom GDM öyküsü olan kadınlarda anlamlı olarak daha çoktu. GDM öyküsü olan kadınlar da insülin direnci daha belirgindi, aterosjenik lipid profilleri ve artmış karotid intima media kalınlığı ölçümleri vardı. Postpartum diyabet, gebelikte insülin ile tedavi edilen kadınlarda medikal beslenme alanlara göre daha sık bulundu. Çoklu lojistik regresyon analizi tanısal oral glikoz tolerans testinden elde edilen açlık ve 1. saat yükleme glikoz değerlerinin postpartum dönemde diyabet gelişimi için bağımsız belirleyiciler olduğunu gösterdi.

Verilerimiz GDM öyküsü olan kadınların karbonhidrat metabolizması bozukluğu, metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişimi için yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak biz postpartum karbonhidrat intoleransı gelişiminin erkenden öngörülmesinin mümkün olduğunu ve kardiyovasküler hastalık gelişimi önlemek için vital olduğunu ileri sürüyoruz.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, gestasyonel diyabet, karbonhidrat intoleransı, karotid intima media kalınlığı, tip 2 diyabet.

SUMMARY:

Women with a history of gestational diabetes mellitus (GDM) are at increased risk for developing diabetes in their later lives. Previous GDM has been reported to be associated with increased prevalence of metabolic syndrome, a constellation of risk factors leading to cardiovascular disorders. In this prospective case-control study, we aimed to determine the predictors of subsequent development of postpartum carbohydrate intolerance and diabetes in women with GDM. We also attempted to evaluate the development of the metabolic syndrome and cardiovascular risk factors.

Two hundred fifth-two consecutive women with GDM were enrolled. After exclusion of women who did not attend to the hospital for follow-up visits for minimum one year, data of 195 patients were evaluated. Seventy-one lean women with negative screening for GDM were included as a control group.

After a mean follow-up of 3.39 years, the prevalence of diabetes, impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose were found to be 13.8%, 22.6%, and 29.3% among previous GDM women and 0%, 0%, and 2.8% among controls, respectively ($p < 0.001$). Metabolic syndrome prevalence was significantly higher in women with previous GDM. Women with previous GDM were more insulin resistant, had an atherogenic lipid profile and increased carotid intima media thickness. Postpartum diabetes was found much more frequently among women who had been treated with insulin during pregnancy compared to those who had received medical nutrition. Multiple logistic regression analysis showed that fasting and 1.h post-load blood glucose during the diagnostic oral glucose tolerance test were independent predictors of the subsequent development of diabetes in the postpartum state.

Our data showed that women with previous GDM are at high risk for developing carbohydrate metabolism disturbance, metabolic syndrome and atherosclerosis. In conclusion,

we suggest that early prediction of the subsequent development of postpartum carbohydrate intolerance is possible, and seems to be vital to prevent cardiovascular disorders.

Keywords: Atherosclerosis, carbohydrate intolerance, carotid intima media thickness, gestational diabetes, type 2 diabetes.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında tespit edilen anormal karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır. GDM antenatal ve perinatal dönemde anne ve fetus ile ilişkili etkilerinin ötesinde postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı gelişimi ile ilişkilidir. Son dönemde yapılmış olan çalışmalar GDM öyküsü olan kadınlarda kardiyovasküler risk faktörlerinin ve bununla ilişkili olarak metabolik sendromun daha sık görüldüğünü göstermiştir. Yapılmış olan bu çalışmaların çoğunluğu kesitsel doğada olup prediktif faktörleri ayrıntılı olarak ortaya koyamamaktadır.

Biz bu çalışmada prospektif olgu-kontrol tasarımı ile GDM sonrası postpartum dönemde gelişen karbonhidrat intoleransı ve diyabet için antenatal ve postpartum belirleyici faktörleri araştırmayı planladık. Bunun yanı sıra GDM öyküsü olan kadınları metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimi yönünden değerlendirmeyi amaçladık. Ek olarak noninvaziv bir şekilde karotid intima media kalınlığı ölçümü yaparak ateroskleroz bulgularını araştırmayı, insülin direncini ve plazma fibrinojen düzeylerini ölçmeyi planladık. Bu bulguların ışığında görece büyük bir kohortta GDM sonrası postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı ve metabolik sendrom gelişiminin sıklığını belirlemeyi, bu dönemdeki kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimini gözlemeyi ve bu risklerin oluşumda etkili antenatal ve postpartum faktörlerin incelenmesini amaçladık. Çalışmadan elde edilecek bulguların GDM öyküsü olan kadınlarda geleceğe yönelik bir öngörü sağlayabileceğini ve böylece yüksek riskli bireyler için medikal veya nonmedikal tedavi yaklaşımlarını içeren önleme çalışmalarına bir kapı açabileceğini düşündük.

GENEL BİLGİLER

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelikte başlayan ya da ilk kez gebelik sırasında tespit edilen anormal karbonhidrat intoleransı olarak adlandırılır [1]. Günümüz için kabul gören bu ortak tanım gebelik öncesi aslında diyabetik olan ancak tanı almamış ve gebelikte yapılan testler neticesinde karbonhidrat intoleransı saptanmış olan hastaları da içermektedir [2]. GDM tüm gebeliklerin yaklaşık % 7'sinde görülmektedir. Bu insidans tip 2 diyabetin insidansı ile paralel olarak ülkeler arasında farklılıklar gösterebilir [3-5]. GDM'nin klinik önemi iki farklı başlık altında ele alınabilir. Birinci konu gebelik süresince anne ve fetüsün maruz kaldığı morbidite artışıdır. Yapılmış olan çalışmalar GDM'nin maternal ve fetal morbidite ile ilişkisini açıkça ortaya koymanın yanı sıra gebelik süresince sağlanan iyi glisemik kontrolün bu artmış morbidite oranlarını azaltabildiğini göstermiştir. GDM'nin ikinci klinik önemi ise postpartum dönemde bu kadınlarda saptanan artmış tip 2 diyabet gelişim riskidir [3].

GDM patofizyolojisi

GDM patofizyolojisinde aynı tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direnci ve bozulmuş beta hücre fonksiyonları rol oynar. Gebelik fizyolojik olarak insülin duyarlılığının bozulduğu ve bu nedenle diyabetojenik olarak tanımlanan bir durumdur. Bu durum hormonal etkiler nedeniyle oluşur ve bu hormonların başında human plasental laktojen, progesteron, kortizol, büyüme hormonu ve prolaktin gelmektedir. Bu hormonal değişiklikler insülin reseptör substrat-1'in fosforilasyonunu azaltmak suretiyle insülin direncine neden olur. Bu hormonal değişimler ile etkileşimli olarak doku nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) başta olmak üzere bazı sitokinlerin kan ve doku düzeylerindeki artışın da insülin duyarlılığını bozduğu bilinmektedir. Bu süreç içinde ortaya çıkan insülin direncinin beta hücre fonksiyonlarındaki bozulma nedeniyle kompanse edilememesi durumunda ise GDM ortaya çıkmaktadır. Yapılmış olan

çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak GDM'li kadınlarda beta hücre fonksiyonlarındaki azalma gösterilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar beta hücre fonksiyon defekti sonucunda insülin sekresyonunun erken fazının köreldiğini ortaya koymuştur. İkinci faz olarak adlandırılan geç dönem insülin sekresyonu ise GDM'li bireyler ve normoglisemik gebeler için benzer bulunmuştur [6-8].

GDM'nin klinik sonuçları

GDM'nin intrapartum majör klinik sonuçlarının çoğu fetus ile ilgilidir. Bu klinik morbidite nedenleri makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi, hipomagnesemi, respiratuar distres sendromu ve konjenital malformasyonlarda artış olarak sıralanabilir ve perinatal mortalite riskinde artış ile ilişkilidir. Makrozomi bu komplikasyonlar arasında en sık görülenidir. Makrozomi basitçe doğum ağırlığının 4000 gramın üzerinde olması olarak tanımlanabileceği gibi doğum haftası da dikkate alınarak uygun cins ve etnik grup için yapılmış olan persantil çizelgelerine göre doğum tartısının %90'dan fazla olması olarak da değerlendirilebilir. Bu durumdaki yenidoğan gestasyonel yaş için iri bebek olarak adlandırılır. Annede GDM nedeniyle var olan yüksek kan şekeri düzeyleri plasenta yolu ile fetüsü etkilemekte ve artan fetal kan şekeri düzeylerine yanıt olarak beta hücre fonksiyonları gelişmiş olan fetüsün salgıladığı fazla insülin sonucunda anabolik etki ortaya çıkmakta ve fetüsün büyümesi hızlanmaktadır. Bu mekanizma göz önüne alındığında annede iyi glisemik kontrolün sağlanması sonucunda fetal hiperinsülineminin önlenmesi ve bu şekilde makrozomi gelişimin engellenmesi mümkün görünmektedir. Anneden bebeğe artmış glikoz geçişinin yanı sıra maternal hiperglisemi ile ilişkilili aminoasit, lipid ve büyüme faktörleri de plasenta yolu ile fetüse geçmekte ve makrozomi gelişiminde rol oynamaktadır. Makrozomi distosilere neden olmakta ve bu zor doğumlar esnasında doğum asfiksisi, doğum travmaları ile ilişkilili Erb paralizisi ve klavikula kırıkları gibi komplikasyonlar gelişebilmekte ve bu potansiyel riskler

normal doğum yerine sezaryen doğumun tercih edilmesini gerektirebilmektedir. Ayrıca makrozomik bebeklerde ileriki yaşamlarında diyabet ve ilişkili komplikasyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir [9-11].

Fetüsü etkileyen GDM ile ilişkili bir diğer komplikasyon neonatal hipoglisemidir. Bu komplikasyon fetal hiperinsülinemiye neden olan fetal pankreas beta hücre hiperplazisi nedeniyle görülür ve annenin glisemik kontrolünün sağlanması ile görülme riski azalmaktadır. GDM'li annelerin bebelerinde neonatal hiperbilirubinemi biraz daha sık görülmekle birlikte sıklıkla hafif düzeyde olup kolayca tedavi edilebilir [10, 12].

Yapılmış olan çalışmalarda GDM'li annelerin bebeklerinde konjenital malformasyonların daha sık görüldüğü bildirilmektedir [13-15]. Bu durum GDM'nin fizyopatogenezi dikkate alındığında hastalığın tanımı ile ilgili bazı tartışmalar doğurmaktadır. GDM gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkmakta ve bu nedenle gebeliklerde rutin GDM taraması 24. ve 28. haftalar arasında yapılmaktadır [16]. Oysa konjenital malformasyonların oluşması için organogenezin aktif olduğu ve organ taslaklarının geliştiği birinci gebelik trimesterinde metabolik etkilere maruz alınması gerekmektedir. Bu nedenle bazı yazarlar GDM olarak sınıflandırılan bir grup olguda henüz birinci trimesterde karbonhidrat intoleransı bulgularının saptanabileceğinin ve bu hastaların aslında tanı almamış tip 2 diyabetli bireyler olduğunu ve artmış konjenital malformasyon riskinin aslen bu hasta grubu için geçerli olduğunu ileri sürmektedirler [17]. Her ne kadar bu görüşü savunan yazarlar GDM sınıflamasının yeniden düzenlenmesi gerektiğini belirtiyor olsalar da 2009 yılı itibarıyla uluslararası kılavuzların önerileri GDM tanımında bir değişiklik öngörmemektedir [18]. GDM'nin günümüz tanımı gebeliğin her dönemini kapsadığına göre yapılan analizlerde konjenital malformasyon riski muhtemelen ilk trimesterde karbonhidrat intoleransı mevcut olan hastaların da katkısıyla normal popülasyondan yüksek bulunmaktadır [2]. Benzer bir tartışma perinatal mortalite oranları için de geçerli olmakla birlikte özellikle kötü glisemik kontrollü GDM hastalarında

ölü doğum ve neonatal kayıp riski daha yüksek olarak bildirilmektedir [19]. Ek olarak yapılmış olan izlem çalışmalarında GDM'li annelerin çocuklarının ileriki yaşamlarında karbonhidrat intoleransı, tip 2 diyabet ve obezite gelişimi yönünden risk altında olduğu bildirilmiştir [20].

GDM'nin maternal komplikasyonları da iki başlık altında incelenebilir. Gebelik seyri ve doğum eylemi ile ilişkili komplikasyonlar ve postpartum uzun dönemde gelişen komplikasyonlar [14]. Gebelik seyrinde GDM'li kadınlar hipertansiyon ve preeklampsi gelişimi yönünden risk altındadır [13]. Bazı yazarlar preeklampsi ve GDM'nin ortak fizyopatogenetik özellikler taşıdığını belirtmişlerdir [21]. Bunun dışında GDM sezaryen zorunluluğu için önemli bir risk faktörüdür [22]. Makrozomi ve eşlik eden maternal sorunlar nedeniyle önemli sayıda gebede normal doğum yerine sezaryen ile doğum tercih edilmek durumundadır. Ek olarak olgu sunumu şeklinde GDM'li kadınlarda gebelik seyrinde gelişen diyabetik ketoasidoz ve diyabetik retinopati bildirilmiştir ki bu olguların henüz tanı almadan gebe kalmış tip 2 diyabetikler olma olasılıkları kuvvetle muhtemeldir [11, 23, 24].

GDM'li hastaların postpartum izlemlerinde tip 2 diyabetin sık olarak geliştiğinin görülmesi hastalığın sadece gebelik dönemine özgü bir durum olmadığını, sadece gebelik döneminde mevcut olan fizyolojik stres ve hormonal değişimler ile görünür hale gelen bir patolojik durum olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır [25]. Birçok GDM'li hastada hiperglisemi doğumu takiben çok hızla düzelmekte ve hastaların insülin ile tedavi ihtiyacı ortadan kaybolmaktadır [21]. Ancak bu hastaların uzun dönem takipleri yapıldığında tip 2 diyabet gelişimi riskinin normal popülasyondan belirgin olarak yüksek olduğu anlaşılmış ve GDM öyküsü mevcudiyeti prediyabetik bir durum olarak tanımlanmıştır [5, 12, 26-28]. Günümüzde birçok merkez GDM'li hastaları postpartum dönemde oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile karbonhidrat intoleransı yönünden rutin olarak değerlendirmektedir. Klasik yaklaşım olarak postpartum 6. hafta civarında 75 gram glikoz kullanılarak yapılan OGTT tip 2 diyabet

gelişecek hastaların yaklaşık yarısını tespit edebilmektedir [29]. Ancak tip 2 diyabet geliştiren diğer büyük grup hastada 6. hafta OGTT değerlendirilmesi normal bulunmasına karşın uzun dönem izlemde muhtemelen giderek azalan beta hücre rezervi ve artan insülin direncinin etkisiyle karbonhidrat intoleransı ortaya çıkmaktadır [12]. Tip 2 diyabet gelişimi için gebelik öncesi ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) ve gebelik sonrası dönemdeki ağırlık değişimlerinin belirleyici olduğu bildirilmiştir [30-32]. Yine yapılmış olan çalışmalarda gebelikteki insülin ihtiyacı, GDM'nin tanı zamanı, açlık plazma glikoz değeri gibi bazı klinik veya laboratuvar özelliklerin tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [33]. Tip 2 diyabet gelişiminin yanı sıra son dönemde yapılan çalışmalar pGDM'li hastalarda metabolik sendromun daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır [34-36]. Metabolik sendrom temelinde insülin direncinin yer aldığı bir klinik birliktelikler kümesidir [37]. Sendromun ana bileşenleri hipergliseminin yanı sıra santral obezite, hipertansiyon ve aterojenik hiperlipidemidir [38]. Sendromun klinik önemi kardiyovasküler hastalık gelişimi için çok önemli bir risk teşkil etmesinden ileri gelmektedir [39]. Metabolik sendrom bir hastalıklar birlikteliği olması nedeniyle bazı ana kriterleri ile tanımlanmaktadır. Günümüzde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) [40], Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP-III) [41] ve Uluslararası Diyabet Cemiyeti (IDF) [37] kriterleri tanı için kullanılabilir. Ayrıca Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) (NCEP ATP-III kriterleri üzerinde bazı minör modifikasyonlar yapılmasını önermiştir [42]. Her dört kriter seti bazı farklılıklar içermesine rağmen tanımlama için insülin direncinin yol açtığı hiperglisemi, santral obezite, hipertansiyon, aterojenik hiperlipidemi ve ilişkili klinik ve laboratuvar durumları temel almaktadır.

ÇALIŞMANIN AMACI

Yukarıda mevcut olan genel bilgiler ışığında çalışmamızın amacı görece geniş katılımlı bir prospektif izlem tasarımında GDM'li hastalarda postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı ve metabolik sendrom gelişim sıklığının belirlenmesi, bu dönemdeki kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişiminin gözlenmesi ve etkili faktörlerin incelenmesi ve bu hasta grubunda postpartum karbonhidrat intoleransı gelişimi ile ilişkili gebelik öncesi, gebelik süresince ve sonrası dönemdeki bireysel klinik ve laboratuvar özelliklerin ilişkisinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD:

Katılımcılar ve çalışma izlem protokolü:

Çalışmaya Ocak 2002 ve Ocak 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde GDM tanısı almış hastalar katıldı. GDM tanısı alan ve rutin postpartum izlem programına dahil edilen GDM hastalarına araştırma ve izlem protokolü hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan toplam 252 hasta sıralı bir şekilde izlem protokolüne alındı. Aynı tarihler arasında hastanemizde gebelik izlemi yapılmış olan, GDM taraması negatif olan ve bilinen ek bir hastalığı bulunmayan 71 hastane personeli kontrol grubu olarak araştırmaya dahil edildi.

Hastalara doğumu takiben uzman bir diyetisyen tarafından ideal vücut kilosuna ulaşmayı hedefleyen bir beslenme ve egzersiz eğitimi verildi. Tüm hastalara postpartum 6. haftada ve takibinde yılda bir kez olmak üzere karbonhidrat intoleransı ve metabolik sendrom gelişimi yönünden izlem vizitine gelmeleri önerildi. Hastalar postpartum dönemde tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi yönünden izlem programına alındı. Çalışmaya katılan hastaların analize alınabilmesi için en az bir yıllık izlemlerinin tamamlanmış olması şart koşuldu. 1 yıllık izlem süresini doldurmayan hastalar analize katılmadı. Bu hastalar analizden çıkartılmadan önce telefon ile irtibat bilgileri doğrultusunda tekrar arandılar. Bazı hastalar yer değişikliği nedeniyle bazı hastalar ise kontrole gelmek istemediklerini belirterek vizitlere katılmadılar. En az 1 yıl süresince kontrol vizitleri yapılamayan toplam 57 hasta çalışmadan çıkartıldı. Sonuç olarak hasta grubundaki analizler 195 hasta ile tamamlandı (% 77.4 izlem oranı).

Aynı dönemde gebe kalmış, normal kilolu (gebelik öncesi VKİ: 18-25 kg/m²) ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan toplam 71 birey sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu gebelik izlemleri hastanemizde yapılmış olan ve GDM için 24.-28.

gestasyonel haftalarda 50 gram glikoz kullanılarak yapılmış olan tarama testi negatif (< 130 mg/dl) olan hastane personelinden oluşturuldu. Kontrol grubundaki bireyler postpartum dönemde onamları alınarak tip-2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi yönünden değerlendirildiler ve gebeliklerine ilişkin veriler kaydedildi.

Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri:

Tüm hastalar ve kontrol grubundaki katılımcıların ayrıntılı medikal öyküleri alındı ve araştırmacılar tarafından muayene edildi. Sigara ve alkol kullanımını sorgulandı. İndeks gebelik öncesinde tip 1 veya tip 2 diyabet veya herhangi bir düzeyde karbonhidrat intoleransı saptanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. İndeks gebelik öncesinde esansiyel hipertansiyon veya metabolik sendrom tanısı almış olan hastalar, bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olanlar, ailesel hiperlipidemisi olan hastalar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar ve rutin kan testlerinde karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu saptananlar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan bütün hastalar izlem sürecinde premenapozal dönemdeydi. İzlem sürecinde menapoz gelişmesi durumunda hastanın çalışma protokolünden çıkarılması ön görüldü ancak bu nedenle çalışmadan ayrılan bir katılımcı olmadı. İzlem süresince kardiyovasküler olayların gelişimini ve/veya tip 2 diyabet veya metabolik sendrom gelişimini etkileyebileceği düşüncesi ile düzenli bir ilaç kullanımına izin verilmedi. Tip 2 diyabet veya metabolik sendrom gelişimi, hiperlipidemi veya herhangi bir başka hastalık nedeniyle ilaç kullanılması gereken hastaların verileri toplanarak izlem periyotları sonlandırıldı.

Çalışma ile ilgili prosedürler Dokuz Eylül Üniversitesi etik kurulunca onaylandı ve katılımcılardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Katılımcıların gebelik süresince izlemleri:

Hastaların gebelik dönemindeki takipleri bölümümüzün standart izlem protokolleri doğrultusunda yapıldı. Buna göre tüm hastalar 24.-28. gestasyon haftasında GDM yönünden 1 saatlik 50 gram OGTT ile tarandılar. Yüksek risk grubu olarak tanımlanan ileri derece obez ($VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$), daha önceki gebeliklerinde GDM öyküsü veya gestasyonel yaş için iri bebek doğurma öyküsü bulunan, polikistik over tanısı bulunan ve ailesinde çok yoğun tip 2 diyabet öyküsü bulunan hastalar ilk prenatal vizitlerinde tarandılar. Bu test neticesinde 1. saat glikoz değeri 130 mg/dl'den yüksek saptanan hastalara 100 gram glikoz ile 3 saatlik OGTT uygulandı. Bu test en az üç gün kalorisi kısıtlanmamış bir beslenmeyi ($> 150 \text{ g}$ karbonhidrat/gün) takiben sabah saat 8.00-9.00 saatleri arasında 14 saati aşmamak kaydıyla en az 8 saatlik bir açlık sonrasında uygulandı. Tablo-1'de yer alan ve Carpenter ve Coustan tarafından belirlenmiş olan ve Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından önerilen kriterler doğrultusunda GDM tanısı konuldu [43].

Tablo-1: GDM tanısında Carpenter ve Coustan kriterleri [43]

| OGTT örnekleme zamanı | Plazma glikoz düzeyi |
|-----------------------|--------------------------|
| 0. saat | $\geq 95 \text{ mg/dl}$ |
| OGTT 1. saat | $\geq 180 \text{ mg/dl}$ |
| OGTT 2. saat | $\geq 155 \text{ mg/dl}$ |
| OGTT 3. saat | $\geq 140 \text{ mg/dl}$ |

* İki veya daha fazla yüksek değer tanı koydurur.

Gebelikte medikal beslenme tedavisi bu konuda özelleşmiş bir diyet uzmanı tarafından sağlandı. Medikal beslenme hastaların VKİ değerleri, gebelikteki kilo alımları, fiziksel aktiviteleri ve sosyokültürel özellikleri gibi faktörler göz önünde tutularak bireyselleştirildi. VKİ ağırlık/boyun karesi formülü ile hesaplandı. Gebelik öncesi VKİ gebelik öncesi kilo değerleri hastane kayıt sisteminden elde edilerek hesaplandı. VKİ değeri 27'den yüksek olan hastalar aktüel ağırlıklarına göre 25 kcal/kg'lık bir beslenme planı, VKİ değeri 20-26 arasında olan hastalara 30 kcal/kg ve VKİ 20'den küçük olan hastalara 35 kcal/kg'lık bir beslenme temel alınmak suretiyle beslenme planları bireyselleştirildi. Besinlerin dağılımında genel olarak %50-55 karbonhidrat, %20-25 protein ve %20-25 yağ içeriği mevcuttu. Karbonhidrat tüketimi ve günlük miktarın kontrolü birden fazla öğün ve ara öğüne dağıtılmak suretiyle düzenlendi. Ağır karbonhidrat kısıtlamasından kaçınıldı. Fetal beyin dokusu gelişimi için gerekli olan günlük ek karbonhidratı miktarını karşılamak üzere minimum günlük karbonhidrat alımı 175 gram olarak önerildi. Hastalara karbonhidrat sayımı ile ilgili genel bilgiler verildi, yedikleri gıdaları kaydetmeleri önerildi ve gereği halinde glisemik kontrolün sağlanması amacıyla beslenme ve uyguluyor ise insülin dozu ile ilişkili modifikasyonları ne şekilde gerçekleştirebileceği ayrıntılı anlatıldı. Tüm hastalara obstetrik bir engel bulunmadığı takdirde günde 30 dakika hafif egzersiz yapmaları tavsiye edildi.

Hastalara evde glikoz düzeyi takibi için glukometre eğitimi verildi. Ev glikoz ölçümleri açlık, 1. ve 2. saat tokluk ölçümleri şeklinde yapıldı. Ev ölçümleri için hedef değerler Tablo-2'de görülmektedir. Medikal beslenme tedavisi ile 1-2 haftalık izlem sonunda hedef glikoz değerleri elde edilemeyen hastalara insülin tedavisi başlandı. Açlık glikoz değeri 200 mg/dl'nin üzerinde seyreden hastalarda insülin tedavisi medikal beslenme tedavisinin etkisi beklenmeden başlandı. Tüm hastalarda kristalize ve Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insülin kullanıldı. Hiçbir hastaya analog insülin veya oral antidiyabetik tedavisi uygulanmadı.

Doğum gebeliğin 38. ve 40. haftaları arasında önerildi. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanının görüşü doğrultusunda fetal aşırı büyüme veya distosi riski bulunan durumlarda sezaryen planlandı. Diğer hastalara öncelikle normal doğum önerildi. Ancak ülkemizde sezaryen operasyonunun anne adaylarının tercihi doğrultusunda uygulanabilmesi ve sosyal güvenlik kurumlarınca karşılanması nedeniyle bazı kadınlar normal doğum yerine sezaryen operasyonunu tercih ettiler. Bu hastalara normal doğum yapabilecekleri anlatıldı, ancak sonuç olarak hastanın tercihi doğrultusunda doğum şekli kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından belirlendi.

Tablo-2: GDM izleminde hedef kan glikozu değerleri (Beşinci Uluslararası GDM Çalıştay Konferansı önerilerinden alınmıştır [29]).

| Kan glikozu ölçüm zamanı | Hedef glikoz düzeyi |
|--------------------------|---------------------|
| Açlık | < 96 mg/dl |
| Postprandial 1. saat | < 140 mg/dl |
| Postprandial 2. saat | < 120 mg/dl |

Doğum ve perinatal ölçütler:

Doğum eylemi veya sezaryen operasyonu süresince anne adayları intravenöz kristalize insülin ve dekstroz infüzyonları ile izlendiler. Doğum eylemi süresince normoglisemik değerlerin sağlanması hedeflendi. Doğum eylemini takiben annelerin insülin uygulaması kesildi. Yenidoğan bebekler hipoglisemi yönünden glikometre ile izlendiler. 40 mg/dl'nin altındaki

değerler yenidoğan hipoglisemisi olarak kaydedildi. Yenidoğanların doğum ağırlıkları, resüstasyon uygulanıp uygulanmadığı, 10. dakika Apgar skorları ve konjenital anomalileri kaydedildi. Yenidoğan sarılığı gelişimi takip edildi. Yenidoğan sarılığı gelişen bebeklerde fototerapi ve exchange transfüzyon ihtiyacı kaydedildi.

Postpartum izlem:

Postpartum kontrol vizitlerinde hastaların vücut ağırlıkları ve bel çevreleri ölçüldü. Vücut ağırlığı, boy ve bel çevreleri sabah aç karna, katılımcılar hafif kıyafetler giyerken ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Bel çevresi, minimal respirasyonda iliak krestin hemen üstünden geçen hat esas alınarak ölçüldü. Tüm ölçümler katılımcılar dik olarak ayaktayken yapıldı. VKİ ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi suretiyle hesaplandı. Hastaların obstetrik izlem kayıtlarından gebelik öncesi ağırlıkları ve gebelik süresince kilo alımları kaydedildi. Bu veriler kullanılarak gebelik öncesi VKİ hesaplandı.

Kan basıncı en az beş dakikalık istirahat sonrasında bir sfingomanometre yardımı ile ölçüldü. Sistolik kan basıncı 130 mmHg ve diastolik kan basıncı 85 mmHg'nın üzerindeki değerler veya ziyaret aralığında antihipertansif tedavi başlanmış olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi.

Postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı 75 gram glikoz ile 2 saatlik OGTT yapılarak değerlendirildi. Bu test en az üç gün kalorisi kısıtlanmamış bir beslenmeyi (> 150 g karbonhidrat/ gün) takiben sabah saat 8.00-9.00 saatleri arasında 14 saati aşmamak koşuluyla en az 8 saatlik bir açlık sonrasında uygulandı. Test sonuçları ADA önerileri doğrultusunda değerlendirildi (Tablo-3). Metabolik sendrom gelişimi Tablo-4'te yer alan NCEP ATP III ve IDF önerileri doğrultusunda değerlendirildi.

Tablo-3: ADA önerileri doğrultusunda 75 gram glikoz ile 2 saatlik OGTT sonuçlarının yorumlanması [2]

| Değerlendirme | Kan glikoz düzeyi |
|---------------------------|--|
| Normal | 0. saat glikoz < 100 mg/dl 2. saat glikoz < 140 mg/dl |
| Tip 2 diyabet | 0. saat glikoz \geq 126 mg/dl 2. saat glikoz \geq 140 mg/dl |
| Bozulmuş açlık glikozu | 0. saat glikoz = 100 – 125 mg/dl |
| Bozulmuş glikoz toleransı | 2. saat glikoz = 140 – 199 mg/dl |

Tablo-4: Metabolik sendromun tanımlanmasında NCEP ATPIII [41] ve IDF [37] kriterleri

| | NCEP ATPIII kriterleri | IDF kriterleri |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Bel çevresi | Erkeklerde > 102 cm | Erkeklerde \geq 94 cm |
| | Kadınlarda > 88 cm | Kadınlarda \geq 80 cm |
| Trigliserid | \geq 150 mg/dl | \geq 150 mg/dl |
| HDL kolesterol | Erkeklerde < 40 mg/dl | Erkeklerde < 40 mg/dl |
| | Kadınlarda < 50 mg/dl | Kadınlarda < 50 mg/dl |
| Kan basıncı | \geq 130 mmHg / \geq 85 mmHg | \geq 130 mmHg / \geq 85 mmHg |
| Açlık glikozu | \geq 110 mg/dl | \geq 100 mg/dl |

* Metabolik sendrom tanısı için NCEP ATPIII kriterlerinden herhangi üçünün birlikteliği, IDF kriterlerinden ise santral obeziteye (bel çevresi) el olarak diğer dört faktörden herhangi ikisinin varlığı gerekmektedir.

** NCEP ATPIII kriterleri tanımlandığı yıldan sonraki dönemde birkaç küçük düzeltme önerilmiştir. 2003 ADA kılavuzu sonrasında NCEP ATPIII kriterlerinin kullanımda açlık glikozu için \geq 100 mg/dl eşik değeri önerilmektedir. Ayrıca Amerikan Kalp Cemiyeti (American Heart Association, AHA) açlık glikozu için \geq 100 mg/dl değeri yanı sıra bel çevresi için erkeklerde \geq 102 cm, kadınlarda \geq 88 cm eşik değerlerini önermektedir [42].

Sonlandırma vizitinde yapılan ölçümler ve karotid intima media kalınlığının değerlendirilmesi:

Hastalar en son izlem vizitlerinde kardiyovasküler risk belirteçleri ve insülin direnci yönünden değerlendirildiler. Bu amaçla hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan açlık insülin, glikoz, lipid ve fibrinojen düzeylerinin ölçümü için sabah 8.00-9.00 saatleri arasında ön kolda yer alan bir toplardamardan aşırı turnike uygulamasından kaçınılarak kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri serum ve plazmaları ayrılarak uygun metodlar ile çalışıldı. Karotid intima media kalınlığı (İMK) ölçümleri radyoloji bölümünce tekniğine uygun şekilde hastanemiz bünyesinde bulunan doppler ultrasound cihazlarıyla (Philips HDI 5000, Bothell, WA, ABD) gerçekleştirildi. İMK ölçümü için her iki karotis arteri 7.5-10 mHz doğrusal prob ile görüntülendi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2 cm distalinden 1 cm'lik segment belirlenip görüntü bilgisayar ortamına aktarıldı. Bilgisayar programı yardımı ile karotis intima media kalınlıkları belirlendi.

Laboratuvar ölçümleri:

Glikoz düzeyleri kalorimetrik metod ile Roche/Hitachi D/P Modular Sistem Otoanalizör (Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) kullanılarak ölçüldü. Gebelik esnasında GDM tanısı amacıyla uygulanan OGTT'den elde edilen glikoz değerleri kullanılarak OGTT glikoz alanı hesaplandı. Bu hesaplama için trapezoid metodu kullanıldı ($OGTT_{AUC} = \frac{1}{2} \times (Glikoz_{z_0} + Glikoz_{z_3}) + Glikoz_{z_1} + Glikoz_{z_2}$; $z = zaman$). İnsülin düzeyleri otomatik bir analizör kullanılarak (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kemilüminesans metodu ile ölçüldü. İnsülin rezistansının bir göstergesi olan HOMA (Homeostasis model assessment) skoru açlık serum insülini ($\mu U/ml$) açlık plazma glikozu ($mmol/l$) / 22.5 formülü ile hesaplandı. Serum trigliserid, total ve HDL kolesterol düzeyleri Roche/Hitachi D/P Modular Sistem Otoanalizör

(Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) ile ölçüldü. LDL kolesterol Friedewald formülü [44] ile hesaplandı. Plazma fibrinojen düzeyleri Clauss metodu [45] ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Örneklem büyüklüğü %80 güç ile Power and Precision bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı. Değişken dağılımları Kolmogorov- Simirnov normalite testi ile değerlendirildi. Örneklem büyüklüğü ve değişken dağılımı göz önünde tutularak gruplar arası karşılaştırmalarda student t testi, one-way ANOVA veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Posthoc test olarak Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Kategorilere ayrılmış değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Değişik faktörlerin hastalık gelişimi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon testi kullanıldı. Gebelik sırasındaki ve sonrasındaki izlemde elde edilen sayısal değişkenlerin (OGTT glikoz değerleri gibi) hastalık gelişimi üzerindeki öngörü etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla ROC (Receiver operating characteristic) eğrileri oluşturuldu. ROC eğrilerinden elde edilen veriler ışığında potansiyel eşik değerler belirlendi. İstatistik analizler SPSS (Statistical Package of Social Science) bilgisayar programının 11.0 versiyonu ile yapıldı. Veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma ve kontrol grubunun gebelik bazal verileri:

Tablo-5'te izlem protokolüne alınan GDM'li hastaların verileri ve kontrol grubundaki katılımcıların gebelik dönemindeki bazal değerleri görülmektedir.

Tablo-5: Çalışma ve kontrol grubunda indeks gebeliğe ait bazal ölçümler

| | GDM (n = 195) | Kontrol (n = 71) | p |
|---|---------------|------------------|---------|
| Yaş (yıl) | 31.87 ± 5.31 | 31.37 ± 4.68 | 0.484 |
| Gebelik öncesi ağırlık (kg) | 69.03 ± 12.77 | 57.55 ± 5.02 | < 0.001 |
| Gebelik öncesi VKİ (kg/m ²) | 26.51 ± 4.86 | 21.79 ± 1.74 | < 0.001 |
| Tip 2 diyabet için aile öyküsü (n, %) | 91 (% 46.7) | 19 (% 26.8) | 0.005 |

Tablo-5'te görüldüğü üzere her iki grup arasında yaş farkı mevcut değildi. Buna karşın GDM grubunda gebelik öncesi ağırlık ve VKİ daha fazla, tip 2 diyabet için aile öyküsü ise daha sıktı.

Postpartum izlem ve final ölçümlerin karşılaştırılması:

Postpartum dönemde hasta ve kontrol grupları karbonhidrat intoleransı (tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı) ve metabolik sendrom gelişimi yönünden izlendi. Ortalama postpartum takip süresi her iki grupta da yaklaşık 3.5 yıl olup izlem süresi bakımından gruplar arasında bir farklılık yoktu. GDM grubunda tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı gelişimi belirgin olarak daha fazla bulundu. Hipertansiyon gelişimi GDM grubunda az bir miktar daha fazla gözlemlense de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte metabolik sendrom gelişimi her iki farklı sendrom tanımına göre değerlendirildiğinde de GDM grubunda daha sık olarak saptandı (Tablo-6). Metabolik sendrom kriterlerinin varlığı NCEP ATPIII kriterleri doğrultusunda analiz edildiğinde GDM grubunda pozitif kriter dağılımı kontrol grubundan farklıydı (Grafik-1).

Sonlandırma vizitinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde GDM grubundaki hastaların daha obez oldukları görüldü. Vücut ağırlığı ve VKİ yanı sıra GDM grubunda bel çevresi de daha yüksek olarak ölçüldü. GDM grubundaki hastalarda daha aterojenik bir lipid profili saptandı. Açlık insülin düzeyleri GDM grubunda anlamlı oranlarda yüksekti. İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA indeksi değerlendirildiğinde GDM grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranlarda yüksek bir HOMA skoru bulundu. Fibrinojen düzeyleri GDM grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Benzer olarak GDM grubundaki hastaların postpartum dönemdeki değerlendirilmesinde kontrol grubuna göre daha yüksek karotid İMK değerleri bulundu (Tablo-6).

Tablo-6: Postpartum dönemde hasta ve kontrol gruplarının karbonhidrat intoleransı (tip 2 diyabet, bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı) ve metabolik sendrom gelişimi ve sonlandırma vizitinde insülin direnci ve kardiyovasküler risk göstergeleri

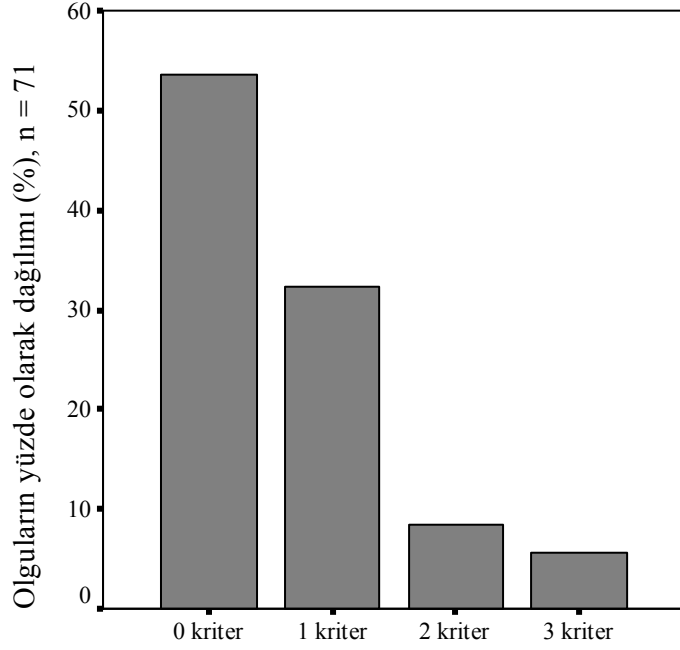
| | GDM (n = 195) | Kontrol (n = 71) | p |
|---------------------------------------|----------------|------------------|---------|
| Postpartum izlem (yıl) | 3.38 ± 1.87 | 3.39 ± 1.63 | 0.953 |
| Tip-2 diyabet (n, %) | 27 (%13.8) | 0 | < 0.001 |
| BAG (n, %) | 57 (% 29.3) | 2 (% 2.8) | < 0.001 |
| BGT (n, %) | 44 (% 22.6) | 0 | < 0.001 |
| BAG + BGT (n, %) | 29 (% 14.9) | 0 | < 0.001 |
| Hipertansiyon (n, %) | 10 (% 5.1) | 3 (% 4.2) | 0.526 |
| NCEP ATPIII, metabolik sendrom (n, %) | 49 (% 25.1) | 4 (% 5.6) | < 0.001 |
| IDF, metabolik sendrom (n, %) | 74 (% 37.9) | 3 (% 4.2) | < 0.001 |
| Vücut ağırlığı (kg) | 73.21 ± 13.85 | 62.79 ± 9.08 | < 0.001 |
| VKİ (kg/m ²) | 28.14 ± 5.44 | 23.77 ± 3.23 | < 0.001 |
| Bel çevresi (cm) | 92.79 ± 13.19 | 81.07 ± 10.74 | < 0.001 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 199.13 ± 43.78 | 175.59 ± 31.12 | < 0.001 |
| Trigliserid (mg/dl) | 121.37 ± 67.01 | 87.49 ± 53.28 | < 0.001 |
| LDL kolesterol (mg/dl) | 123.63 ± 38.67 | 96.63 ± 27.45 | < 0.001 |
| HDL kolesterol (mg/dl) | 51.23 ± 14.11 | 61.46 ± 16.97 | < 0.001 |
| Açlık insülin (mg/dl) | 8.14 ± 5.85 | 5.85 ± 3.46 | 0.002 |
| HOMA | 2.15 ± 1.76 | 1.17 ± 0.82 | < 0.001 |

| | | | |
|-------------------------|-------------|-------------|---------|
| Plazma fibrinojen (g/L) | 4.09 ± 0.95 | 3.51 ± 0.68 | < 0.001 |
| Karotid İMK (mm) | 0.57 ± 0.08 | 0.53 ± 0.07 | 0.001 |

BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, HOMA: Homeostasis model assessment, IDF: Uluslararası diyabet federasyonu, İMK: İntima media kalınlığı, NCEP ATPIII: Amerika Birleşik Devletleri ulusal kolesterol eğitim programı erişkin tedavi paneli III, VKİ: Vücut kitle indeksi.

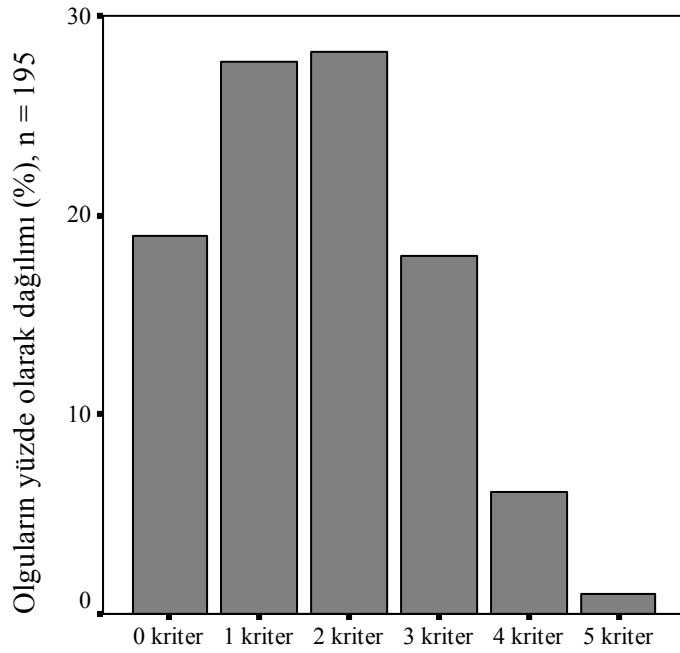
Grafik-1: Olguların pozitif metabolik sendrom kriterleri yönünden dağılımlarının karşılaştırılması (NCEP ATP III kriterleri kullanılmıştır)

Kontrol grubu:



NCEP ATP III pozitif kriter

Çalışma grubu (GDM):



NCEP ATP III pozitif kriter

Postpartum dönemde diyabet gelişimi için gebelik dönemine ilişkin belirleyici faktörler:

Tek değişkenli regresyon analizi ile gebelik dönemine ilişkin faktörlerin postpartum dönemde diyabet gelişimi üzerindeki potansiyel belirleyici etkileri değerlendirildi. Analiz sonuçlarına göre, gebelikte insülin kullanım ihtiyacı postpartum dönemde diyabet gelişimi için anlamlı bir belirleyici olarak bulundu. Gebelik öncesi obezite varlığı postpartum dönemde diyabet gelişimi için bir miktar risk teşkil etmekle birlikte bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gebelik sayısı (gravida) ve doğum sayısı (partum) ise hafif düzeyde bir risk artışı gösterse de bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo-7).

GDM tanı amacıyla kullanılan OGTT'den elde edilen glikoz değerlerinin postpartum dönemde diyabet gelişimi için potansiyel bir belirleyici olup olmadığını incelemek için yapılan analizler sonucunda açlık glikoz (OGTT_{0.saat}) değerindeki 1 mg/dl'lik bir artışın diyabet riskini rölatif olarak % 4.5 oranında arttırdığı bulundu. Daha zayıf bir oranda olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olarak birinci, ikinci ve üçüncü saat glikoz değerleri de postpartum dönemde diyabet gelişimi ilişkiliydi (sırasıyla her 1 mg/dl glikoz düzeyi artışı ile postpartum dönemde diyabet gelişiminde % 3.1, % 2 ve %2.3 artış; tablo-8). Bu analizlerde veriler diyabet gelişimi için bir risk faktörü olduğu bilinen yaş, VKİ ve bel çevresi ve ayrıca olgular arasındaki izlem süresi ile ilgili farklılıkların sonuçları etkilememesi postpartum takip süresi yönünden kontrol altında tutulmak suretiyle kullanıldı. Gebelik döneminde yapılan tanısal OGTT'den elde edilen glikoz değerlerinin postpartum diyabet gelişimi ile ilişkisini daha iyi irdelemek amacıyla ROC eğrileri çizildi (Grafik-2). ROC eğrileri postpartum diyabet gelişimi ile en tutarlı ilişkinin açlık ve 1. saat glikoz değerleri arasında olduğunu gösterdi. Gebelik döneminde yapılan OGTT neticesinde açlık glikoz değeri ≥ 105 mg/dl olan kadınlarda postpartum dönemde diyabet gelişme riski açlık glikoz değeri < 105 mg/dl olanlara göre yaklaşık 4 kat artmış bulundu (HR: 4.036, CI: 1.656 – 9.836, p = 0.002; veriler yaş, VKİ, bel çevresi ve postpartum takip süresi için kontrol altında tutularak hesaplanmıştır). Benzer

şekilde OGTT 1. saat glikoz değeri ≥ 200 mg/dl olan kadınlarda postpartum dönemde diyabet gelişme riski 1. saat glikoz değeri < 200 mg/dl olan kadınlara göre 4.1 kat artmış olarak bulundu (HR: 4.116, CI: 1.304 – 12.988, $p = 0.016$; veriler yaş, VKİ, bel çevresi ve postpartum takip süresi için kontrol altında tutularak hesaplanmıştır).

Tablo-7: Postpartum dönemde tip 2 diyabet gelişimi için gebelik dönemine ilişkin belirleyici faktörlerin tek değişkenli (univariate) regresyon analizi ile değerlendirilmesi

| | Hazard oranı (HR) | Güven aralığı (CI) | p |
|----------------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Gebelik öncesinde obezite | 1.9 | 0.786 – 4.592 | 0.154 |
| Partum | 1.07 | 0.623 – 1.836 | 0.807 |
| Gravida | 1.227 | 0.962 – 1.565 | 0.1 |
| Gebelikte insülin ihtiyacı | 4.952 | 1.791 – 13.688 | 0.002 |

Not: Gebelik öncesi obezite gebelik öncesine ait hastane kayıtları kullanılarak hesaplanan VKİ değerinin 30 kg/m^2 'nin üstünde olması olarak tanımlanmıştır.

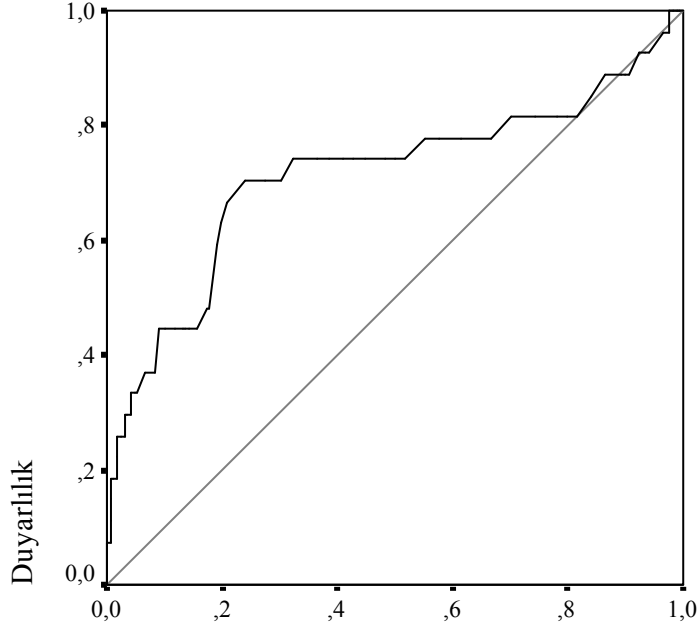
Tablo-8: Gebelikte GDM tanı amacıyla kullanılan OGTT'den elde edilen glikoz değerlerinin postpartum dönemde diyabet gelişimi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

| | Hazard oranı (HR) | Güven aralığı (CI) | p |
|---|-------------------|--------------------|---------|
| OGTT _{0.saat} (her 1 mg/dl artış için) | 1.045 | 1.022 – 1.068 | < 0.001 |
| OGTT _{1.saat} (her 1 mg/dl artış için) | 1.031 | 1.016 – 1.047 | < 0.001 |
| OGTT _{2.saat} (her 1 mg/dl artış için) | 1.020 | 1.009 – 1.031 | < 0.001 |
| OGTT _{3.saat} (her 1 mg/dl artış için) | 1.023 | 1.011 – 1.034 | < 0.001 |

HR değerleri veriler yaş, VKİ, bel çevresi ve postpartum takip süresi için kontrol altında tutularak hesaplanmıştır.

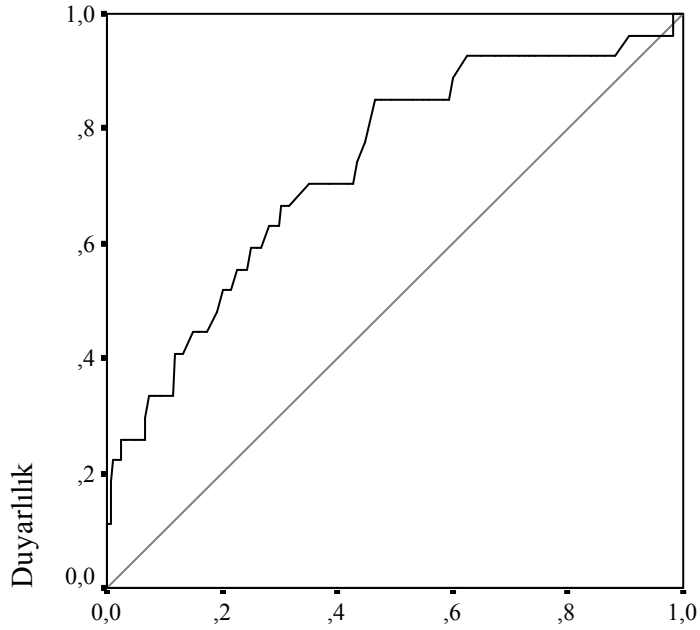
Grafik-2: OGTT glikoz değerleri ve postpartum diyabet gelişimi ilişkisi

OGTT_{0.saat}: Eğri altında kalan alan (AUC): 0.713; Güven aralığı (CI): 0.584 – 0.842.



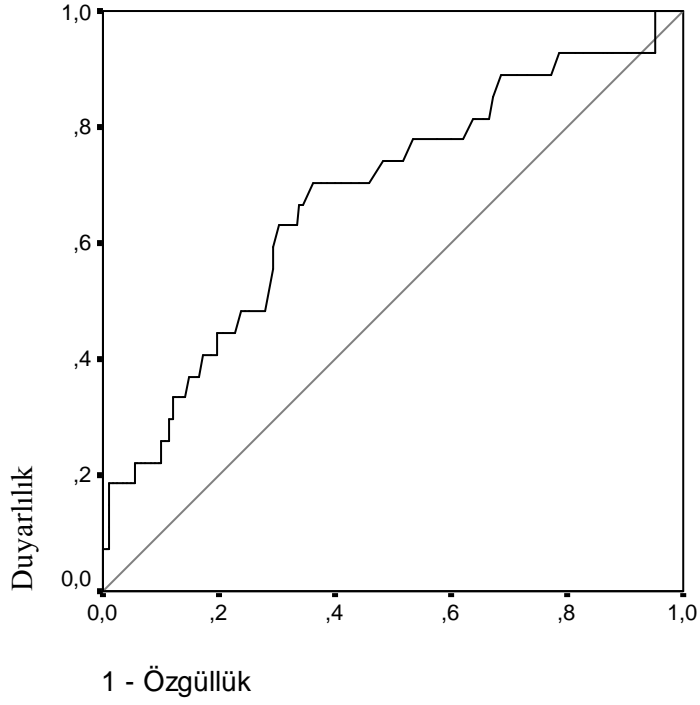
1 - Özgüllük

OGTT_{1.saat}: Eğri altında kalan alan (AUC): 0.734; Güven aralığı (CI): 0.628 – 0.841.

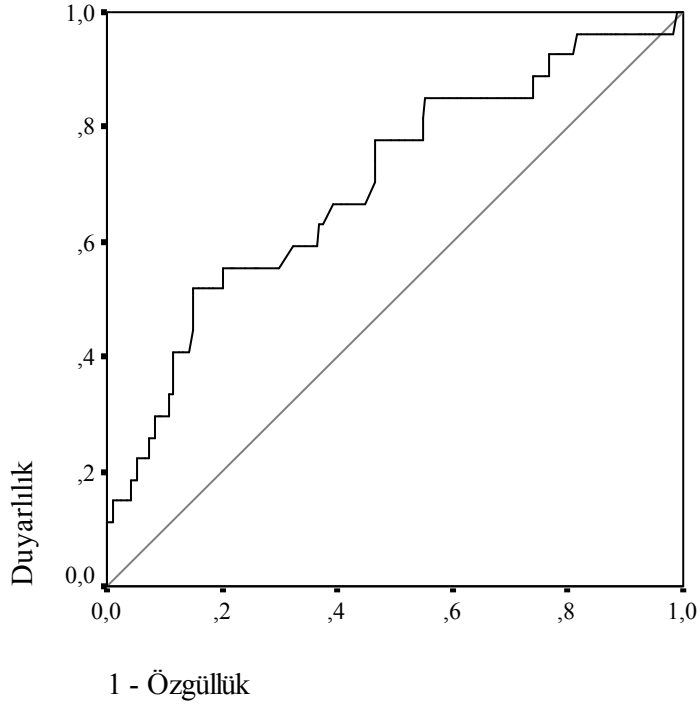


1 - Özgüllük

OGTT_{2.saat}: Eğri altında kalan alan (AUC): 0.679; Güven aralığı (CI): 0.565 – 0.793.



OGTT_{3.saat}: Eğri altında kalan alan (AUC): 0.701; Güven aralığı (CI): 0.589 – 0.813.



Postpartum dönemde obezite ve kilo değişiminin diyabet gelişimi ile ilişkisi

Tüm olgular birlikte analiz edildiğinde sonlandırma vizitinde tespit edilmiş olan vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi değerleri diyabet gelişimi ile ilişkili bulundu. Diyabet gelişimi ile en yakın ilişkili bulunan antropometrik ölçüm bel çevresi idi. Sonlandırma vizitindeki vücut ağırlığından indeks gebelik öncesi ve sonrası ağırlık çıkarılarak elde edilen ağırlık değişimlerinin diyabet gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmayan hafif bir etkisi olduğu gözlemlendi (Tablo- 9).

Tablo-9: Postpartum dönemde antropometrik ölçümler ile belirlenen obezitenin ve kilo değişiminin diyabet gelişimi ile ilişkisi

| | Odds oranı (OR) | Güven aralığı (CI) | p |
|---|-----------------|--------------------|-------|
| Vücut ağırlığı | 1.025 | 0.998 – 1.053 | 0.075 |
| VKİ | 1.085 | 1.013 – 1.161 | 0.019 |
| Bel çevresi | 1.038 | 1.008 – 1.069 | 0.012 |
| Δ vücut ağırlığı (gebelik öncesi) | 1.036 | 0.973 – 1.103 | 0.27 |
| Δ vücut ağırlığı (gebelik sonrası) | 1.042 | 0.984 – 1.104 | 0.162 |

Veriler yaş ve postpartum izlem süresi için kontrol edilmiştir.

Karotid İMK artışı ile ilişkili faktörler

Korelasyon analizi sonucunda karotid İMK ile vücut ağırlığı, VKİ, bel çevresi, açlık glikozu, yükleme sonrası glikoz düzeyi (postpartum 75 gram OGTT 2 saat değeri), açlık insülini, HOMA skoru, total ve LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulundu (Tablo-10). Ayrıca gebelikte yapılan tanısal OGTT'den elde edilen açlık ve 1. saat glikoz değerleri de postpartum karotid İMK ile anlamlı derecede pozitif korelasyon göstermekteydi (OGTT_{0.saat}: $r = 0.24$, $p = 0.001$; OGTT_{1.saat}: $r = 0.18$, $p = 0.012$). Postpartum dönemde diyabet ve/ veya metabolik sendrom gelişen hastalarda karotid İMK değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo-11).

Tablo-10: Karotid İMK ile ilişkili değişkenler

| | r | p |
|--|-------|---------|
| Vücut ağırlığı | 0.306 | < 0.001 |
| VKİ | 0.341 | < 0.001 |
| Bel çevresi | 0.275 | < 0.001 |
| Açlık glikozu | 0.347 | < 0.001 |
| Yükleme sonrası glikoz (OGTT _{2.saat}) | 0.402 | < 0.001 |
| Açlık insülini | 0.209 | 0.001 |
| HOMA | 0.379 | < 0.001 |
| Total kolesterol | 0.174 | 0.005 |
| LDL kolesterol | 0.203 | 0.001 |

Tablo-11:

a. Postpartum karbonhidrat intoleransı veya diyabet gelişen hastalarda ölçülen karotid İMK'nın normal karbonhidrat metabolizması tespit edilen hastalar ile karşılaştırılması

| | Diyabet (n = 27) | BAG/BGT (n = 72) | Normal (n = 96) | p* | p† | p‡ |
|----------|---------------------|---------------------|--------------------|---------|-------|-------|
| İMK (mm) | 0.63 ± 0.13 | 0.58 ± 0.07 | 0.55 ± 0.07 | < 0.001 | 0.015 | 0.089 |

BAG: Bozulmuş açlık glikozu, BGT: Bozulmuş glikoz toleransı, İMK: İntima media kalınlığı, p* diyabet vs. normal, p† diyabet vs. BAG/ BGT, p‡ BAG/BGT vs. normal

b. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda karotid İMK ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Metabolik sendrom + (n = 49) | Metabolik sendrom - (n = 146) | p |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|---------|
| Karotid İMK | 0.61 ± 0.12 | 0.56 ± 0.07 | < 0.001 |

İMK: İntima media kalınlığı

c. IDF kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı konulan hastalarda karotid İMK ölçümlerinin karşılaştırılması

| | Metabolik sendrom + (n = 74) | Metabolik sendrom - (n = 121) | p |
|-------------|---------------------------------|----------------------------------|-------|
| Karotid İMK | 0.59 ± 0.11 | 0.56 ± 0.07 | 0.009 |

İMK: İntima media kalınlığı

TARTIŞMA

Çalışmamız GDM'li kadınlarda postpartum izlemde karbonhidrat metabolizmasının bozulduğunu göstermektedir. Ortalama 3.38 yıllık postpartum izlem neticesinde GDM hastalarının % 13.8'inde manifest diyabet gelişirken % 37 hastada da bozulmuş açlık glikozu ve/veya bozulmuş glikoz toleransı ortaya çıkmıştır. Böylelikle hastaların yarısından fazlasında izlem neticesinde karbonhidrat metabolizmasının bozulduğu görülmüştür. Bu prospektif tasarımlı, görece geniş katılımlı çalışmadan elde edilen bulgular GDM'li kadınların doğum sonrası dönemde karbonhidrat metabolizma bozukluğu gelişimi yönünden ne kadar büyük bir risk altında olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın amaçları doğrultusunda postpartum dönemde diyabet gelişimi ile ilişkili faktörler değerlendirildiğinde gebelik döneminde insülin kullanan GDM'li gebelerde postpartum dönemde insülin kullanmayan GDM'li gebelere kıyasla yaklaşık 5 kat daha fazla diyabet gelişim riski olduğu görülmüştür. Benzer bir ilişki literatürde de bildirilmiştir [33]. Gebelik döneminde insülin ihtiyacının ortaya çıkması endojen beta hücre rezervinin yetersizliğinin bir ölçütüdür [46]. Bilindiği üzere tip 2 diyabet gelişiminin patogenezinde insülin direncinin yanı sıra endojen beta hücre rezervindeki yetersizlik de yer almaktadır [47]. Bu nedenle gebelik dönemindeki fizyolojik stres sonucu yetersiz hale gelen endojen beta hücre rezervinin postpartum dönemde karbonhidrat intoleransı gelişimi için de bir belirleyici olduğu sonucuna varılabilir.

Gebelik dönemine ilişkin bir diğer postpartum diyabet gelişimi için belirleyici faktör GDM tanısı amacıyla yapılmış olan OGTT'den elde edilen sonuçlardır. Yaş, postpartum izlem süresi, VKİ ve bel çevresi gibi karıştırıcı faktörler için kontrol edilerek yapılan analizlerde OGTT sırasında elde edilen tüm glikoz değerleri postpartum diyabet gelişimi için birer anlamlı belirleyici olarak bulunmuştur. İleri analizler açlık ve yükleme sonrası 1. saat

değerlerinin daha kuvvetli birer belirleyici olduğunu göstermiştir. Gebelik döneminde yapılan OGTT neticesinde açlık glikoz değeri ≥ 105 mg/dl olan kadınlarda postpartum dönemde diyabet gelişme riski açlık glikoz değeri < 105 mg/dl olanlara göre yaklaşık 4 kat artmış, benzer şekilde OGTT 1. saat glikoz değeri ≥ 200 mg/dl olan kadınlarda postpartum dönemde diyabet gelişme riski 1. saat glikoz değeri < 200 mg/dl olan kadınlara göre 4.1 kat artmış olarak bulunmuştur. Yapılmış olan çalışmalarda tanısal OGTT sırasında bakılan açlık glikoz değerinin postpartum diyabet gelişimi için belirleyici olduğu gösterilmiştir [27, 33, 48]. Ayrıca grubumuz tarafından yapılmış olan bir çalışmada tanısal OGTT'den elde edilen açlık glikoz düzeylerinin gebeliğin devam eden döneminde insülin ihtiyacı için belirleyici olduğu bulunmuştur [49]. Açlık glikozundaki artış, insülin direncini kompanse etmek amacıyla ortaya çıkan hiperinsülinemi neticesinde endojen olarak kısmen kontrol altında tutulabilmektedir [6]. Bununla birlikte yükleme sonrasında erken (1. saat) glikoz ölçümünde sıklıkla eşik değer aşılmaktadır. Birçok GDM hastasında günlük pratikte postprandial 1. saat glikoz düzeyleri yüksek seyretmekte ve insülin tedavisine başlamak için bir endikasyon teşkil etmektedir [29]. Benzer olarak tip 2 diyabette de ilk bozulan insülin yanıtının erken faz sekresyonudur [50]. Bu veriler çalışmamızda gösterilmiş olan yükleme sonrası 1. saat glikoz ölçümünün postpartum diyabet gelişimi ile bağımsız ilişkisini desteklemektedir. Son dönemde Retnakaran ve arkadaşlarının [51] yapmış olduğu bir çalışma da bu hipotez ile aynı doğrultuda sonuçlar ortaya koymuştur. Bu çalışmada sadece yükleme sonrası 1. saat glikoz değeri yüksek olan ve tek kriter pozitifliği nedeniyle GDM tanısı almamış hastalarda postpartum 3. ayda karbonhidrat intoleransı değerlendirildiğinde GDM hastaları ile kıyaslanabilir oranlarda karbonhidrat metabolizma bozukluğu tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde edilmiş olan ve literatürdeki benzer çalışmalar ile desteklenen bu bulgular doğrultusunda açlık glikozunun yanı sıra yükleme sonrası birinci saat glikoz

değerinin de postpartum dönemde diyabet gelişimi için çok önemli bir bağımsız belirleyici olduğu görülmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen ikinci önemli bulgu GDM öyküsü olan hastalarda metabolik sendrom gelişme sıklığında artış ve daha kötü kardiyovasküler risk profili varlığıdır. GDM öyküsü bulunan hastaların daha obez olmalarının yanı sıra diyabet gelişimi olsun ya da olmasın belirgin bir insülin direncine sahip oldukları bulunmuştur. Hasta grubunda sabah açlık insülin düzeyleri ve HOMA skorları yüksek, plazma fibrinojen düzeyleri artmış bulunmuştur. GDM öyküsü bulunan hastalarda daha aterojenik bir lipid profili saptanmıştır. Her iki farklı tanım doğrultusunda yapılan değerlendirme sonucunda metabolik sendrom gelişimi kontrol grubundan belirgin olarak daha sık olarak gözlenmiştir. Henüz metabolik sendrom gelişmemiş olan hastalarda da sendromun komponentlerinin var olduğu tespit edilmiştir. Metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklara yol açan bir risk faktörleri kümesi şeklinde tanımlanabilir [52]. İnsülin direnci metabolik sendromun ana bileşeni konumundadır [53]. Bilindiği üzere insülin direnci tip 2 diyabette olduğu gibi GDM patogenezinde de rol oynamaktadır [47]. Bulgularımız GDM hastalarında postpartum dönemde metabolik sendrom gelişme riskinin belirgin olarak yüksek olduğunu ve bu durumun kardiyovasküler risk faktörleri ile iç içe olduğu göstermektedir ki bu durum GDM hasta grubunda postpartum dönemde kardiyovasküler olaylara yönelik önleyici tedbirlerin alınmasını gündeme getirmektedir. GDM öyküsü olan hastalarda metabolik sendrom prevalansı az sayıda çalışmada araştırılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada % 27.2'lik bir prevalans bildirilmiştir [54]. Avrupa'da yapılan bir diğer çalışmada ise postpartum 8.5 yıl sonrasında % 21'lik bir prevalans bulunmuştur [55]. Grubumuzca yapılmış olan bir kesitsel çalışmada ise GDM öyküsü olan kadınlarda metabolik sendrom sıklığı % 14.9 olarak bulunmuştur. Aynı gruptaki hastalarda metabolik sendrom IDF tanımına göre değerlendirildiğinde ise hastaların % 26.2'sinde metabolik sendrom tanısı konulmuştur [56].

Aynı çalışmamızda metabolik sendrom gelişimine neden olan faktörler incelendiğinde gebelik öncesi obezite varlığı, gebelik süresince ve sonrasında kilo alımı ve tanısal OGTT'deki açlık glikoz değeri bağımsız belirleyiciler olarak tespit edilmiştir. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda da benzer olarak gebelik öncesi ve sonrası dönemde obezitenin metabolik sendrom ve diyabet gelişimi için majör bir belirleyici olduğu gösterilmiştir [30, 31, 35].

Çalışmamızda GDM öyküsü bulunan kadınlarda karotid İMK artmış bulunmuştur. Ayrıca yapılmış olan alt grup analizleri postpartum dönemde diyabet ve metabolik sendrom gelişiminin artmış karotid İMK ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Karotid İMK erken ateroskleroz için bir non-invaziv değerlendirme yöntemidir [57]. Karotid İMK'nın koroner arterlerdeki ateroskleroz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [58]. Karotid İMK aynı zamanda gelecekte yaşanması muhtemel kardiyovasküler olaylar için de bir belirleyicidir [59]. Tip 2 diyabetli ve bozulmuş glikoz toleransı olan hastalarda karotid İMK'nın arttığı bilinmektedir [60]. Az sayıda çalışma GDM öyküsü olan kadınlarda karotid İMK'nın arttığını bildirmektedir [61-63]. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada Tarım ve arkadaşları [64] GDM öyküsü olan kadınları içeren bir kohortta karotid İMK ölçümü yapmışlar ve bu grupta karotid İMK'nın arttığını göstermişlerdir. Bizim grubumuz tarafından yapılmış olan bir çalışmada da benzer şekilde karotid İMK GDM öyküsü olan kadınlarda yüksek olarak bulunmuştur [65].

Çalışmamız prospektif tasarımı ve büyük bir hasta grubunun yanı sıra paralel bir sağlıklı kontrol grubu da içermesi nedeniyle rasyonel bilgiler ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, olgu kontrol çalışmalarında araştırmaya kabul ve dışlama kriterleri ne kadar sıkı tutulursa tutulsun her zaman olgu seçiminde bir önyargı olabileceği endişesi mevcuttur. Çalışmamız bu gözle değerlendirildiğinde olguların tersiyer bir merkez olan Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nden çalışmaya katılmış olmaları genel popülasyona nazaran daha ağır GDM'li olguların çalışmaya katılmış olma olasılığını akla getirmektedir. Bu durumda teorik olarak bu

hastalarda postpartum karbonhidrat intoleransının daha sık görülebileceği düşünülebilir. Ancak çalışmanın yapıldığı süreçte ülkemizde aile hekimliği uygulaması ve sevk zinciri kurallarının yerine getirilmemesi nedeniyle üniversite hastaneleri seçilmiş ve problemlı olgulara değil başvuran tüm olgulara hizmet verir durumdadır. Bu nedenle çalışma popülasyonumuzun da ağır GDM olgularından ziyade üniversitemizin hizmet verdiği öncelikle İzmir ili Balçova ve Narlıdere bölgesinin özelliklerini yansıttığına inanmaktayız. Birçok gelişmiş ülkenin aksine ülkemizde çalışmamızın sürdüğü periyotta sağlıklı gebe izlemleri üniversite hastanelerinde yapılabildiğinden aslında gebe hasta profillerinin birinci ve üçüncü basamaklar arasında çok da majör bir farklılık teşkil etmemesi beklenmelidir. Bu düşünceyi doğrular şekilde çalışmamıza katılan hastaların önemli bir kısmı gebelik süresince insülin ihtiyacı göstermeksizin sadece medikal beslenme ile tedavi edilebilmiştir. Yine gebelik sürecinde ve prenatal dönemdeki komplikasyon oranları popülasyon bazlı çalışmalar ile benzerdir.

Çalışma tasarımı ile ilgili bir diğer husus çalışmaya kabul edilen katılımcıların bazal özellikleri ile ilgilidir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve postpartum izlem periyodu yönünden bir fark bulunmamasına, hastaların bütün izlem ve örneklerinin premenapozal dönemde yapılmış olmasına karşın kabul anında çalışma grubunun kontrol grubuna göre daha obez olmasının homojeniteyi etkilediği düşünülebilir. Ne var ki GDM doğası gereği kilo fazlası olan kadınlarda görülmektedir [8]. Bu nedenle çalışma tasarımında kontrol grubu normal vücut ağırlığına sahip bireylerden oluşturulmuş ve analizler VKİ ve bel çevresi gibi obezitenin antropometrik göstergeleri için kontrol altında tutulmak suretiyle yapılmıştır. Bu şekilde postpartum karbonhidrat intoleransının belirleyicileri obezite göstergelerinden bağımsız olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımız GDM'li kadınların postpartum dönemde diyabet ve metabolik sendrom gelişimi için büyük bir risk altında olduklarını göstermiştir. Bu hastalar ayrıca kötü birer kardiyovasküler risk profiline sahiptir. Karotid İMK ölçümleri bu hasta grubunda ateroskleroz bulgularının ortaya çıkmaya başladığını göstermiştir. Antenatal faktörler ve gebelik döneminde yapılan tanısal testlerden elde edilen bilgiler GDM'li kadınların postpartum seyri açısından bir fikir vermekte ve diyabet gelişimi için daha riskli bireyleri tanımlayabilmektedir. Bu hastalarda postpartum dönemde diyabet, metabolik sendrom ve ateroskleroz gelişimi birbiri ile etkileşim halindedir. Bu nedenle GDM'li hastalar gebelik sonrasında karbonhidrat intoleransı gelişiminin yanı sıra tüm kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom yönünden izlenmeli ve gerekli önleyici yaşam şekli değişiklikleri düzenlenmelidir. Hastalara ait antenatal faktörler ve tanısal OGTT testi sonuçları dikkatle irdelenmeli, hastaların gebelik boyunca gösterdikleri insülin ihtiyacının gelecek için bir haberci olduğu akılda tutulmalıdır. Bu prospektif, olgu-kontrol izlem çalışması GDM'li hastalarda postpartum izlemde karbonhidrat intoleransı, metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimini ve bu süreci etkileyen hasta ile ilişkili faktörleri açıkça ortaya koymakta ve yüksek riskli bireylerin tanımlanabilmesine imkan vermektedir. İleriye dönük olarak özellikle yüksek riskli bireylerde yapılacak olan önleme çalışmalarının bu hastalarda kardiyovasküler ve metabolik sağlığın sürdürülmesine imkan sağlayacağı ve uzun vadede morbidite ve mortalite oranları üzerinde olumlu yönde etkili olabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1 Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* **28**: 1039-57, 1979.
- 2 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **31 Suppl 1**: S55-60, 2008.
- 3 Cheung NW, Byth K: Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* **26**: 2005-9, 2003.
- 4 Ferrara A: Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* **30 Suppl 2**: S141-6, 2007.
- 5 Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* **25**: 1862-8, 2002.
- 6 Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet* **373**: 1789-97, 2009.
- 7 Tamas G, Kerenyi Z: Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* **109 Suppl 2**: S400-11, 2001.
- 8 Kuhl C: Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* **21 Suppl 2**: B19-26, 1998.
- 9 Sacks DA: Fetal macrosomia and gestational diabetes: what's the problem? *Obstet Gynecol* **81**: 775-81, 1993.
- 10 Stenninger E, Schollin J, Aman J: Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* **80**: 1014-8, 1991.
- 11 Drexel H, Bichler A, Sailer S, et al.: Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **11**: 761-8, 1988.

- 12 Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, et al.: Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr* **133**: 1674S-83S, 2003.
- 13 Yogev Y, Visser GH: Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* **14**: 77-84, 2009.
- 14 Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, et al.: Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM* **94**: 347-56, 2001.
- 15 Reece EA: Obesity, diabetes, and links to congenital defects: a review of the evidence and recommendations for intervention. *J Matern Fetal Neonatal Med* **21**: 173-80, 2008.
- 16 Hanna FW, Peters JR: Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* **19**: 351-8, 2002.
- 17 Jovanovic L: Definition, size of the problem, screening and diagnostic criteria: who should be screened, cost-effectiveness, and feasibility of screening. *Int J Gynaecol Obstet* **104 Suppl 1**: S17-9, 2009.
- 18 Executive summary: standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care* **32 Suppl 1**: S6-12, 2009.
- 19 Kjos SL: After pregnancy complicated by diabetes: postpartum care and education. *Obstet Gynecol Clin North Am* **34**: 335-49, x, 2007.
- 20 Ornoy A: Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* **3**: 104-13, 2005.

- 21 Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, et al.: Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* **10**: PI29-32, 2004.
- 22 De Muyllder X: Perinatal complications of gestational diabetes: the influence of the timing of the diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **18**: 35-42, 1984.
- 23 Di Cianni G, Volpe L, Ghio A, et al.: Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* **30**: e11, 2007.
- 24 Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al.: Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **111**: 19-24, 2003.
- 25 ACOG technical bulletin. Diabetes and pregnancy. Number 200--December 1994 (replaces No. 92, May 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* **48**: 331-9, 1995.
- 26 Henry OA, Beischer NA: Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* **5**: 461-83, 1991.
- 27 Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, et al.: Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* **27**: 1194-9, 2004.
- 28 O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* **40 Suppl 2**: 131-5, 1991.
- 29 Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* **30 Suppl 2**: S251-60, 2007.
- 30 Albareda M, Caballero A, Badell G, et al.: Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* **26**: 1199-205, 2003.

- 31 Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, et al.: Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab* **27**: 675-80, 2001.
- 32 Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, et al.: Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. *Diabetes Res Clin Pract* **78**: 398-404, 2007.
- 33 Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, et al.: Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009.
- 34 Noussitou P, Monbaron D, Vial Y, et al.: Gestational diabetes mellitus and the risk of metabolic syndrome: a population-based study in Lausanne, Switzerland. *Diabetes Metab* **31**: 361-9, 2005.
- 35 Albareda M, Caballero A, Badell G, et al.: Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism* **54**: 1115-21, 2005.
- 36 Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, et al.: The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 4004-10, 2005.
- 37 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* **23**: 469-80, 2006.
- 38 Mikhail N: The metabolic syndrome: insulin resistance. *Curr Hypertens Rep* **11**: 156-8, 2009.

- 39 Malik S, Wong ND: Metabolic syndrome, cardiovascular risk and screening for subclinical atherosclerosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* **7**: 273-80, 2009.
- 40 Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* **15**: 539-53, 1998.
- 41 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285**: 2486-97, 2001.
- 42 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al.: Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev* **13**: 322-7, 2005.
- 43 Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* **144**: 768-73, 1982.
- 44 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* **18**: 499-502, 1972.
- 45 Clauss A: [Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen.]. *Acta Haematol* **17**: 237-46, 1957.
- 46 Tranquilli AL, Pizzichini L, Cingolani F, et al.: Prediction of the need for insulin therapy in pregnant women with impaired gestational glucose tolerance (IGGT). *Clin Exp Obstet Gynecol* **23**: 79-82, 1996.
- 47 Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Res* **32**: 19-37, 2007.

- 48 Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al.: Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes. *Diabetes Care* **31**: 2026-31, 2008.
- 49 Akinci B, Celtik A, Yener S, et al.: Is fasting glucose level during oral glucose tolerance test an indicator of the insulin need in gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* **82**: 219-25, 2008.
- 50 Robertson C: Physiologic insulin replacement in type 2 diabetes: optimizing postprandial glucose control. *Diabetes Educ* **32**: 423-32, 2006.
- 51 Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al.: Isolated hyperglycemia at 1 hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes mellitus in predicting postpartum metabolic dysfunction. *Diabetes Care* **31**: 1275-81, 2008.
- 52 DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* **14**: 173-94, 1991.
- 53 Lann D, LeRoith D: Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am* **91**: 1063-77, viii, 2007.
- 54 Verma A, Boney CM, Tucker R, et al.: Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 3227-35, 2002.
- 55 Bo S, Monge L, Macchetta C, et al.: Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* **27**: 629-35, 2004.
- 56 Akinci B, Celtik A, Yener S, et al.: Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril*, 2009.
- 57 Lane HA, Smith JC, Davies JS: Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* **2**: 19-30, 2006.

- 58 Mack WJ, LaBree L, Liu C, et al.: Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis* **150**: 371-9, 2000.
- 59 Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* **96**: 1432-7, 1997.
- 60 Brohall G, Oden A, Fagerberg B: Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med* **23**: 609-16, 2006.
- 61 Bo S, Valpreda S, Menato G, et al.: Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* **194**: e72-9, 2007.
- 62 Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al.: Effect of thiazolidinedione treatment on progression of subclinical atherosclerosis in premenopausal women at high risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 1986-91, 2005.
- 63 Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, et al.: Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* **55**: 517-22, 2006.
- 64 Tarim E, Yigit F, Kilicdag E, et al.: Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* **27**: 177-82, 2006.
- 65 Akinci B, Demir T, Celtik A, et al.: Serum osteoprotegerin is associated with carotid intima media thickness in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **82**: 172-8, 2008.