

Gestasyonel Diyabette İnsülin Tedavi Gereksinimini Artıran Risk Faktörleri

Serap BAYDUR ŞAHİN¹, Teslime AYZAZ², Kadir İLKKILIÇ², Hacer SEZGİN³, Ülkü METE URAL⁴

¹Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

²Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

³Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

⁴Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olgularında insülin tedavisi gereksinimini artıran risk faktörlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya gebeliğin 24-28. haftalarında 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GDM tanısı konulan 128 gebe alındı. Hastaların demografik özellikleri, tanı anındaki açlık insülin ve HbA1c düzeyleri değerlendirildi. Hastaların gebelik süresince %35,2'sinde insülin gereksinimi oldu. Araştırmaya alınan olgular gebelik izleminde insülin tedavisi gereken olgular (insülin grubu) (n=45) ile sadece diyet ile izlenen olgular (diyet grubu) (n=83) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular: İnsülin grubunun yaş ortalaması diyet grubununkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (32±0,6'ya karşın 34,7± 0,6; p=0.004). Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKI) değerleri insülin grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (29±0,6'ya karşın 32± 0,8 kg/m²; p=0.004). OGTT esnasındaki açlık kan şekeri (AKŞ) insülin grubunda 101,6± 2,1 mg/dl iken, diyet grubunda 92,7± 1,1 mg/dl idi (p<0.001). OGTT 1.saat plazma glukozu düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark yok iken (p=0.069), 2.saat plazma glukozu insülin grubunda 159,1± 6,8 mg/dl, diyet grubunda 143,1± 3,7 mg/dl idi (p= 0.027). Tanı anındaki HbA1c değerleri insülin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (4,9± 0,1'e karşın 5,3± 0,1; p= 0.001). İki grubun açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.908, p=0.073).

Sonuç: GDM'li hastalarda yaş, ailede diyabet öyküsü, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve HbA1c izleminde insülin tedavisi gereksinimi açısından önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, İnsülin, Açlık plazma glukozu, HbA1c, Diyet, Perinatal sonlanım.

ABSTRACT

Risk Factors That Increase Insulin Need in Patients with Gestational Diabetes Mellitus

Objective: Our aim was to determine the risk factors associated with the need for insulin therapy in patients with gestational diabetes mellitus (GDM).

Material and Method: We enrolled 128 pregnant women who were diagnosed GDM by 75 gr oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-28 week gestational weeks. The demographic features, insulin and HbA1c levels were evaluated. 35,2% of the patients needed insulin therapy during pregnancy. We compared patients with GDM who needed insulin therapy during pregnancy (insulin group) and women treated with diet alone (diet group).

Results: The patients treated with insulin were older than the patients in diet group (32,0±0,6 vs, 34,7± 0,6; p=0.004). Prenatal body mass index (BMI) was significantly higher in the insulin group compared to the diet group (29±0,6 vs, 32± 0,8 kg/m²; p=0.004). While the mean fasting plasma glucose (FPG) levels was 101,6± 2,1 mg/dl in the insulin group, it was 92,7± 1,1 mg/dl in the diet group (p<0.001). While there was not a difference in OGTT 1 hour- plasma glucose levels between the two groups (p=0.069), 2 hour- plasma glucose levels were 159,1± 6,8 mg/dl in the insulin group and 143,1± 3,7 mg/dl in the diet group (p= 0.027). HbA1c level was significantly higher in the insulin group compared to the diet group (4,9± 0,1 vs, 5,3± 0,1; p= 0.001). There was not a difference in fasting insulin levels and HOMA-IR between the two groups (p=0.908, p=0.073).

Conclusion: Age, family history of diabetes, prenatal BMI, FPG and HbA1c were found to be risk factors associated with insulin need in patients with GDM.

Key Words: Gestational diabetes mellitus, Insulin, Fasting plasma glucose, HbA1c, Diet, Perinatal outcome.

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sırasında saptanan ya da gebelik süresince ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (1). Diyabet ile komplike olmuş gebelikler

hem anne hem de bebeğin sağlığı açısından yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan intrauterin ölüme, annede

^a Yazışma Adresi: Dr. Serap BAYDUR ŞAHİN, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Rize, Türkiye
Tel: 0 464 212 30 00
Geliş Tarihi/Received: 10.04.2014

e-mail: serapbaydur@gmail.com
Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2014

hipoglisemiden diyabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar morbidite ve mortaliteye neden olabilen metabolik bir bozukluktur (2).

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) gebe kadınların %4'ünde GDM tespit edildiğini bildirmiştir. Ancak bu oran farklı populasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (1, 3). GDM açısından tarama 24-28. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır, ancak yüksek riskli gebelerde, gebelik saptanır saptanmaz tarama yapılması önerilmektedir (4). Günümüzde GDM için tarama testi olarak hangisinin kullanılması gerektiği ile ilgili halen bir fikir birliğine varılamamıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, 50 g oral glukoz tolerans testi ve 100 g oral glukoz tolerans testinden (OGTT) oluşan iki aşamalı test yaklaşımı yanı sıra, tek aşamalı 75 g OGTT de kabul görmekte ve uygulanmaktadır (4-6).

Gestasyonel diyabeti olan kadınlarda takip ve tedavi protokollerine uyulması fetus ve anneye ait komplikasyon risklerinin minimuma indirilmesi için gereklidir (7). GDM tedavisinin ilk basamağı tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizdir. Ancak açlık ve tokluk kan şekeri profiline göre diyet ve egzersiz yeterli olmuyorsa insülin tedavisine başlanmalıdır. GDM 'de diyet ve egzersize rağmen açlık kan şekeri (AKŞ) >95 mg/dl, 1.saat tokluk kan şekeri (TKŞ) >140 mg/dl ve 2.saat TKŞ >120 mg/dl olan olgularda bazal-bolus insülin tedavi rejimi uygulanır (7).

Gestasyonel diyabetli kadınların izleminde her hastada insülin ihtiyacı olmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız; insülin tedavisine ihtiyaç duyan gebelerdeki risk faktörlerini ortaya çıkarmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında hastanemiz endokrinoloji polikliniğinde takip edilen, gebeliğin 24-28. haftalarında 75 gr OGTT testi ile GDM tanısı konulan 128 gebe çalışmaya alındı. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. GDM tanısı 75 gr OGTT'de AKŞ>92mg/dl, 1.saat KŞ>180mg/dl, 2.saat KŞ >153 değerlerinden birinin yüksek bulunmasıyla konuldu (5-6). Hastaların demografik özellikleri, gebelik sayıları, varsa daha önceki gebeliklerindeki GDM ve ailede tip 2 diyabet öyküsü kaydedildi. Hastaların gebeliğin başındaki ve GDM tanısı aldıkları zamanlardaki vücut ağırlıkları kaydedildi. Tam anında açlık insülin ve HbA1c düzeylerine bakıldı.

Tüm hastalardan 8-12 saat açlık sonrası, sabah saat 08:00'de venöz kan örnekleri alındı. HbA1c, glukoz ve insülin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, Homeostasis Model Assessment-Insulin resistance (HOMA-IR)= açlık plazma glukozu (mmol/L)×açlık serum insülini (mU/mL)/22.5 formülüne göre hesaplandı (8). HOMA-IR için eşik değer 2.7 olarak alındı (9). İnsülin düzeyi CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) (Abbott, Architect system, USA) yöntemi kullanılarak,

glukoz düzeyi heksokinaz metodu kullanılarak ölçüldü ve HbA1c ise immüno türbidimetrik yöntemle ölçüldü.

GDM tanısı konulan hastalara öncelikle TBT başlandı. Hastaların günlük kalori ihtiyacı vücut kitle indekslerine (VKİ) göre hesaplandı. Obez hastalarda 24 kcal/kg, non obez hastalarda ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg olarak, 3 ana 4 ara öğün olacak şekilde diyet programları düzenlendi (7,10). Tüm hastalara açlık kan şekeri, 1. ve 2. saat tokluk kan şekeri takibi yapılması planlandı. Diyete başlanan hastalara ortalama 15 gün kan şekeri takibi yapıldı. Diyete rağmen takiplerinde açlık ve öğün öncesi kan şekeri >95 mg/dl, 1.st TKŞ≥ 140 mg/dl olan hastalara insülin tedavisi başlandı.

İnsülin tedavisi gebenin ihtiyacına göre, bazal, bazal- bolus ya da sadece bolus insülin tedavisi şeklinde düzenlendi. Sadece AKŞ değerleri yüksek olan hastaya NPH, sadece TKŞ değerleri yüksek olanlara kristalize insülin, hem AKŞ hem de TKŞ değerleri yüksek olanlara kristalize insülin ve NPH birlikte başlandı. İnsülin tedavisi ile hedeflenen kan şekeri değerleri açlıkta <95 mg/dl, yemek sonrası 1. saatte <140 mg/dl ve 2. saatte< 120 mg/dl olarak kabul edildi.

İnsülin tedavisi alan gebeler insülin grubu ve sadece tıbbi beslenme tedavisi alan hastalar diyet grubu olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS Software (Version 18, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında kıkare, sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında bağımsız grupta t testi, varsayımların sağlanmamasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İnsülin tedavisi verilen gebe grubunu belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizine başvuruldu. Tüm testlerde, p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 128 gebenin yaş ortalaması 34,7±0,6 (min:25, max:45) ve %32'si 35 yaş üstündeydi. Hastaların gebelikten önceki ortalama VKİ değerleri 30± 5,6 kg/m² olup, obezite sıklığı %45,3 idi.

Hastaların gebelik süresince %35,2'sinde insülin gereksinimi oldu. İnsülin tedavisi alan grup ve sadece diyetle izlenen grup demografik özelliklerine göre karşılaştırıldığında; insülin grubunun yaş ortalaması diyet grubunkine göre anlamlı olarak daha yüksekti (32,0±0,6'ya karşın 34,7± 0,6; p=0.004) (Tablo 1). 35 yaş üstü gebelerin %49'unda insülin tedavisi gereksinimi olmuşken, 35 yaş altı hastalarda bu oran % 26 idi.

Gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri insülin grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (29±0,6'ya karşın 32±0,8 kg/m²; p=0.004). Gebelik

öncesi VKİ 30 kg/m²'nin üstünde olan gebelerin %43,1'inde, VKİ 30 kg/m²'den küçük olanların %20,4'ünde insülin gereksinimi oldu. Ancak gebeliğin başından GDM tanısı konan gestasyonel haftaya kadar diyet grubunun insülin ihtiyacı olan gruba göre daha fazla kilo aldığı görüldü (p=0.039) (Tablo 1).

Tablo 1. İnsülin ve diyet tedavisi alan gebelerin demografik özellikleri ve tıbbi öykülerinin karşılaştırılması

Parametre	İnsülin grubu n=45	Diyet grubu n=83	Anlamlılık
Yaş (yıl)	34,7± 0,6	32± 0,6	0,004
Yaş>35	25 (%55,6)	26 (%31,3)	0,007
Parite sayısı	2,9± 0,2	2,2± 0,1	0,003
GDM öyküsü	4 (% 8,8)	10 (%12)	0,58
Ailede tip 2 diyabet öyküsü	35 (% 77,7)	41(%49,4)	0,001
Başlangıçtaki VKİ (kg/m ²)	32± 0,8	29± 0,6	0,004
Başlangıçtaki VKİ>35	17 (%37,8)	13 (%15,7)	0,006
Kilo alımı (kg)	6,3± 0,8	8,4± 0,6	0,039

VKİ, vücut kitle indeksi

Gebelerin öyküleri değerlendirildiğinde; insülin grubunun parite sayısı 2,9±0,2 ve diyet grubunun parite sayısı 2,2±0,1 idi ve aradaki fark anlamlı bulundu (p=0.003). Ailede tip 2 diyabet varlığı sorgulandığında; insülin grubunun % 77,7'sinde, diyet grubunun %49,4'ünde aile öyküsü mevcut olup, aralarında anlamlı fark saptandı (p=0.001) (Tablo1).

OGTT esnasındaki açlık kan şekeri (AKŞ) insülin grubunda 101,6±2,1 mg/dl iken, diyet grubunda 92,7± 1,1 mg/dl idi (p<0.001). OGTT 1.saat plazma glukozu düzeylerinde iki grup arasında anlamlı fark yok iken (p=0.069), 2.saat plazma glukozu insülin grubunda 159,1± 6,8 mg/dl, diyet grubunda 143,1±3,7 mg/dl idi (p=0.027).

Tanı anındaki HbA1c değerleri insülin grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (4,9±0,1'e karşın 5,3±0,1; p=0.001). İki grubun açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.908, p=0.073) (Tablo 2).

Tablo 2. İnsülin ve diyet tedavisi alan gebelerin laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Parametre	İnsülin grubu (n=45)	Diyet grubu (n=83)	Anlamlılık
AKŞ (mg/dL)	101,6± 2,1	92,7± 1,1	<0.001
OGTT (mg/dL)			
Saat 1	197,4± 6,1	186,3± 3	0,069
Saat 2	159,1± 6,8	143,1± 3,7	0,027
Açlık insülin (IU/mL)	9,7± 0,8	9,5± 1,1	0,908
HOMA-IR	2,4± 1,2	1,9± 1	0,073
HbA1c (%)	5,3± 0,1	4,9± 0,1	0,001

AKŞ, açlık kan şekeri; OGTT, oral glukoz tolerans testi

Hangi gebelerin insülin tedavisine ihtiyacı olduğunu belirlemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizine göre; AKŞ ve HbA1c değeri yüksek olan gebelerde insülin ihtiyacının daha fazla olduğu saptandı. Buna göre açlık kan şekerinde her 1 birim artışın

gebenin insülin kullanma riskini 1,062 kat (%95 GA: 1,021-1,104) ve HbA1c ölçümündeki her 1 birim artışın insülin kullanma riskini 3,1 kat (%95 GA: 1,185-8,164) arttırdığı tespit edildi. Ayrıca yaşa göre yapılan regresyon analizinde de her 1 yaş artışının insülin kullanma gereksinimini 1,109 kat arttırdığı görüldü (%95 GA:1,018-1,209) (Tablo 3).

Tablo 3. GDM olgularında insülin gereksinimini anlamlı olarak değiştiren etkenler

Özellik	p	OR	%95 güven aralığı
Açlık kan şekeri	0,003	1,062	1,021-1,104
HbA1c	0,021	3,110	1,185-8,164
Yaş	0,017	1,109	1,018-1,209

Lojistik regresyon analizi ile anlamlı etkisi bulunan veriler sunuldu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada gestasyonel diyabeti olan kadınların yaş, gebelik öncesi VKİ, parite sayısı ve ailede tip 2 diyabet öyküsü sıklığının insülin kullanılan grupta diyet grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu tespit ettik. Tanı anındaki açlık kan şekerinde her 1 birim artışın gebenin insülin kullanma riskini 1,062 kat ve HbA1c'de her 1 birim artışın insülin kullanma riskini 3,1 kat artırdığı saptandı.

Pertot ve ark'nın (11) çalışmasında; bizim çalışmamızda olduğu gibi aile öyküsü, gebelik öncesi vücut ağırlığı ve VKİ insülin ihtiyacını belirleyici faktörler olarak saptanmıştır. Ouzounian ve ark'nın (12) yaptığı benzer bir çalışmada da, fazla kilolu ve obez gestasyonel diyabetli kadınların glisemi regülasyonu için TBT yanı sıra insülin tedavisi ihtiyacının arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada, AKŞ, OGTT sonrası 2. saat kan şekeri ve HbA1c değerleri insülin tedavisi alan grupta diyet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Bakiner O. ve ark'nın (13) % 36,7'sinin insülin tedavisi ihtiyacı olan 300 GDM'li hasta ile yaptıkları araştırmada AKŞ ve HbA1c değerleri yüksek hastalarda insülin gereksiniminin arttığı saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre pozitif prediktif değer olarak AKŞ ≥ 89,5 mg/dl ve HbA1c ≥ %5,4 olarak belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada, tanı anında AKŞ'nin 105 mg/dl'nin üstünde olmasının insülin ihtiyacı olabilecek yüksek riskli gebeleri tespit edebileceği ileri sürülmüştür (14). Clayton ve ark'nın (15) çalışmasında da; GDM hastalarında yüksek HbA1c, AKŞ ve VKİ değerlerinin glisemi regülasyonu için insülin tedavisi gereksinimi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada; OGTT 1. saat kan şekerinin ≥190 mg/dl olan gebelerin büyük oranda insülin ihtiyacı olduğu gösterilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda; OGTT 2. saat kan şekeri AKŞ ve HbA1c ile birlikte insülin tedavisine ihtiyaç duyan gebelerde diyet grubuna göre anlamlı olarak yüksek

bulundu. Ancak lojistik regresyon analizi yapıldığında OGTT 2. saat kan şekerinin insülin kullanımı için bir gösterge olmadığı görüldü. Lojistik regresyon analizinde; gebelerin AKŞ değerindeki her 1 birim artışın gebenin insülin kullanma riskini 1,062 kat ve HbA1c ölçümündeki her 1 birim artışın ise 3,1 kat arttırdığı tespit edildi.

Sonuç olarak, insülin kullanan gestasyonel diyabetli kadınların diyet grubuna göre yaş ve gebelik öncesi VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu ve ailede tip 2 diyabet öyküsünün daha sık olduğu saptandı. Lojistik regresyon analizinde, açlık kan şekeri (OR 1.062), HbA1c (OR 3.110) ve yaş (OR 1.109) insülin gereksinimi belirleyen faktörler olarak tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Position statement, Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: Supplement I.
2. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30: 251-60.
3. Gülbahar Ö, Çaycı AB. ADA Criteria for Evaluation of OGTT for Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8: 63-7.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific advisory committee opinion paper. Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes 2011; 8, 2011.
5. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339-48.
6. Standards of medical care in diabetes-2013, American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36: 11-66.
7. Satman I, İmamoglu S, Yılmaz C, ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2013, 6. Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık, 2013: 27-28.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-19.
9. Gokcel A, Ozsahin AK, Sezgin N, et al. High prevalence of diabetes in Adana, a southern province of Turkey. *Diabetes Care* 2003; 26: 3031-34.
10. Lois Jovanovic. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and Discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1998; 21: 131-7.
11. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, et al. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 2011; 34: 2214-6.
12. Ouzounian JG, Rosenheck R, Lee RH, et al. One-hour post-glucose results and pre-pregnancy body mass index are associated with the need for insulin therapy in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 718-22.
13. Bakiner O, Bozkirli E, Ozsahin K, et al. Risk Factors That can Predict Antenatal Insulin Need in Gestational Diabetes. *J Clin Med Res* 2013; 5: 381-88.
14. 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* 2008; 82: 219-25.
15. Clayton W, Agarwal N, Wang L, et al. Clinical Markers Implying the Need for Treatment in Patients with Gestational Diabetes. *Endocr Pract* 2012; 18: 62-5.