



Gestasyonel Diyabette Tedavi

Doç. Dr. Ayşe Çıkım Sertkaya

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., Malatya

Gestasyonel diyabet (GDM) ortalama her yüz gebeliğin yedisinde görülen bir karbonhidrat intoleransı tablosudur.¹ Bu durum tespit edildikten sonra hastanın kan şekeri değerlerine göre tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve çeşitli medikal tedaviler uygulanır. Tıbbi beslenme tedavisi yani bireye özgü uygun kalori ve içeriği olan bir diyet ile birlikte, gene bireye özgü en uygun egzersiz programı düzenlenmesine rağmen gebenin kan şekerleri yaygın olarak kabul görmüş değerlerin üstünde seyrediyorsa tedaviye öncelikle insülin eklenir. Bu eşik değerler glukometre ile ölçülen kapiller kan, yani tam kanda bakıldığında; açlık kan şekeri için 95 mg/dl, postprandial 1. saat 130-140 mg/dl ve postprandial 2. saat için 120 mg/dl'dir.² Ancak normal bir gebelikte kan glikozunun fizyolojik mekanizmalar nedeniyle normalden daha düşük olması ve maternal gliseminin fetusun karın çevresiyle doğru orantılı olması, bu eşik değerlerin yüksek olduğuna dair tartışmalara neden olmaktadır.^{3,4} İnsülin tedavisine ortalama 0,4-1,5 IU/kg/gün dozunda başlanır. Genellikle sabah yüksek olan açlık değerlerini düzeltmek için gece tek doz orta etkili insülin tedavisi başlanır. Kan şekeri takibine göre sabah akşam orta etkili insülin uygulaması, günde iki kez kısa ve orta etkili karışım insülin uygulaması, eğer gerekiyorsa günde üç kez öğün öncesi kısa/hızlı etkili insülin ve bir ya da iki kez orta etkili insülinde oluşan yoğun insülin tedavisi verilebilir. Hastanın uyumu sağlanabiliyorsa insülin pompası ile devamlı ciltaltı insülin infüzyonu da yapılabilir. Ancak bu tedavi için hastanın sık sık kendi kan şekerini ölçebilmesi ve tedavide uygulanan dozlarda gerekli değişiklikleri yapabilecek yetide olması gereklidir.^{5,6} Tedavide geleneksel olarak plasentadan geçmeyen ve güvenilirliği kanıtlanmış olan kristalize insülin (regüler insülin, insan insülini) ve bir türevi olan orta etkili NPH insülin kullanılır. Üretimi 1980'lerin ortalarında başlamış olan analog insülinler günümüz diyabet tedavisinde çok önemli bir yer edinmiştir. Ancak bu insülinlerin, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörlerine

olan afinitesi insan insülininden fazladır. Bu nedenle gebelikte kullanımını uzun süre tereddütlerle karşılanmıştı. Son yıllarda biriken deneyimler ve yayınlar ışığında hızlı etkili insülinler olarak da adlandırılan lispro ve aspart insülinlerin gebelikte güvenle kullanılabileceği gösterilmiştir.^{7,8} Bu grupta yer alan bir başka hızlı etkili insülin olan glulizin ile yeteri kadar deneyim olmadığı için henüz gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Etki sürelerinin regüler insüline göre daha hızlı başlaması ve erken postprandial hiperglisemiye düşürmekte daha etkili olmaları bu grup insülinlerin, regüler insüline tercih edilme nedenidir. Demir ve glarjin insülin; 20-24 saate kadar uzayan etkinlikleri ile uzun etkili analog insülinler grubunda yer alır. NPH insülin uygulamalarında sık karşılaşılan bir sorun ilacın kan seviyesindeki dalgalanmalara bağlı olarak özellikle gece hipoglisemilerinin görülmesidir. Uzun etkili analog insülinlerde bu dalgalanmaların olmaması, kan insülin seviyesinin sabit tutulabilmesi bu ajanların avantajıdır. Ancak az sayıda ve çoğunlukla vaka bazında yayınlarda gebelikte güvenilir oldukları belirtilse de, bu insülinler, olası mitojenik ve teratojenik etkileri nedeniyle günümüzde gebelerde kullanımları önerilmemektedir.^{9,10} Hastalar enjeksiyon korkusu, kilo alma, bağımlı olma endişesi, uygulama zorluğu gibi nedenlerle insülin tedavisini reddedebilmektedir. İnsülin tedavisi verilemeyen fakat kan şekeri yüksekliği devam eden gebelerde oral antidiyabetik ajanlar denenebilir.⁵ Bu amaçla en çok kullanılan ajan bir sülfonilüre olan glyburid (glibenclamide). Bu grup ilaçlar pankreastan insülin salgılanmasını artırır yani insülin sekretagolarıdır. Yapılmış çalışmalarda glyburidin transplasental geçişinin çok az (%4) olduğu, yeni doğan dolaşımında çok az bulunduğu ve teratojenik etkisinin görülmediği belirlenmiştir.^{11,12} Tüm bu etkilerin yanında gestasyonel diyabette etkili kan şekeri kontrolü sağladığı da bildirilmektedir. Yakın zamanlara kadar kılavuzlarda gebelikte kullanımı önerilmeyen glyburid artık GDM tedavisinde yerini almıştır.⁵ Diyabet tedavisinin

de kullanılan en klasik ajanlardan biri olan metformin ise insülin direnci üzerine olan olumlu etkileri sayesinde, polikistik over sendromunda (PKOS) kullanılmaya başlanmıştır. Bu olgularda ovulasyonun sağlanması ve bu bireylerde metformin tedavisi altında iken gebeliğin oluşup devam etmesi ilacın diyabetik gebelerde de kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Birçok çalışmada metforminin gebelikte diyabet kontrolü için güvenilir olduğu da belirtilmiştir.¹³⁻¹⁴ Ancak preeklampsi riskinin ve prenatal mortalitenin arttığını ifade eden yayınlar da mevcuttur.¹⁵ Metformin kan şekerini karaciğerden glikoz outputunu ve periferik dokularda insülin direncini azaltarak ve biraz da iştahı baskılaması yolları ile düzenler. Çoğu olguda gliseminin düzeltilmesi üzerine tek başına yeterli olamaz ve tedaviye insülin eklemek gerekir. Üstelik transplasental geçişi çok yüksektir. Bu nedenlerle günümüzde GDM tedavisinde kullanımı önerilmektedir.^{5,9}

Sonuçta güncel bilgi ve belgelerin ışığında anne kan şekerini sıkı kontrol altında tutmak gerektiği bilinmektedir. Bu amaçla klasik insülinler, yeni kuşak hızlı etkili analog insülinler ve glyburid, gestasyonel diyabet tedavi kılavuzlarında yer alan ajanlardır. Ancak tedavilerin dar kalıplarda tutulmayıp bireyselleştirilmesi ve mutlaka jinekolog-endokrinolog işbirliği ile hastaların takip edilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- American Diabetes Association. 2010. Standards of medical care in diabetes—2010; Diabetes Care 33 Suppl 1: S11-61
- Gabbe SG, Graves CR. Management of Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 102: 857-68.
- Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? Am J Obstet Gynecol. 1989; 161(3):646-53.
- Parretti E, Mecacci F, Papini M, Cioni R, Carignani L, Mignosa M, La Torre P, Mello G. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in non-diabetic pregnancies: correlation with sonographic parameters of fetal growth. Diabetes Care. 2001; 24(8): 1319-23.
- Metzger BE, Phelps RE. Diabetes mellitus and pregnancy, "Endocrinology, Adult and Pediatric" editörler: Jameson JL, deGroot LJ, 6. baskı, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, sayfa:2644
- Hirsch IB, Vega CP. Optimal initiation of insulin in type 2 diabetes. MedGenMed. 2005; 16;7(4):49
- Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? Diabetes Metab Res Rev. 2005; 21(3):241-52.
- Torlone E, Di Cianni G, Mannino D, Lapolla A. Insulin analogs and pregnancy: an update. Acta Diabetol. 2009;46(3):163-72.
- Di Cianni G, Torlone E, Lencioni C, Bonomo M, Di Benedetto A, Napoli A, Vitacolonna E, Mannino D, Lapolla A. Italian Diabetes and Pregnancy Study Group; Italian Society of Diabetology. Perinatal outcomes associated with the use of glargine during pregnancy. Diabet Med. 2008; 25(8):993-6
- Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care. 2010 Jan;33(1):29-33.
- Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(6 Pt 1):807-1
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. N Engl J Med. 2000;343(16):1134-8.
- Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. Diabetes Care. 2010;33(1):9-16
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003-15.
- Hellmuth E, Damm P, Mølsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. Diabet Med. 2000 Jul;17(7):507-11.