

Gebelikte Anormal Glukoz Toleransı ile Preeklampsi İlişkisi

Mehmet H. ERGENELİ, Tolga ERGİN, Hulusi B. ZEYNELOĞLU, Esra KUŞÇU, Mithat ERDOĞAN
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı-Ankara

ÖZET

GEBELİKTE ANORMAL GLUKOZ TOLERANSI İLE PREEKLAMPSE İLİŞKİSİ

Amaç: Gebelik sırasında anormal glukoz toleransı saptanan hastalarda preeklampsi gelişme sıklığını araştırmaktır.

Yöntem: Ağustos 1995 ile Eylül 1998 tarihleri arasında 236 gebeye, gebeliklerinin 24 ile 28'inci haftaları arasında 50-gr glukoz ile tarama testi yapıldı. Bunlardan sonuçları 140 mg/dl'nin altında olanlar normal glukoz toleransına sahip olarak isimlendirildi. Sonucu yüksek olanlara 3 saatlik glukoz tolerans testi yapıldı. Tolerans testinde iki değer pozitifliği olanlar gestasyonel diabetes, diğerleri anormal glukoz toleransı olanlar olarak isimlendirildi. Her üç grup gebede preeklampsi hızları araştırılarak sonuçlar nonparametrik testler ve Student's t testi ile değerlendirildi.

Bulgular: 180 gebede (%76) normal glukoz toleransı, 45 gebede (%19) anormal glukoz toleransı ve 11 gebede (%5) gestasyonel diabetes mellitus saptandı. Gruplar arasında yaş, parite, bebeklerin doğum tartısı, preterm doğum oranı, erken membran rüptürü oranı, düşük doğum ağırlıklı bebek oranı ve bebeklerin yoğun bakım ünitesine yatırılma hızı açılarından fark yoktu. Vücut kitle indisi (body mass index) > 25 olanların oranı anormal glukoz toleransı ve gestasyonel diabetes gruplarında belirgin olarak yüksekti (sırasıyla %13, %33, %55; p=0.002, p=0.001). Preeklampsi görülme hızları %6 %18 ve %27 idi. Normal glukoz toleransı olan grupla karşılaştırılınca anormal glukoz toleransı olan grupta 3.3 kat, gestasyonel diabetes olan grupta 5.76 kat daha sık preeklampsi geliştiği gözlemlendi (p=0.018 ve p=0.036).

Sonuç: Gebelik sırasında glukoz toleransının bozuk olduğu saptanan gebelerde preeklampsi daha sık olarak gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diabetes, Glukoz intoleransı, İnsülin rezistansı, Hipertansiyon, Preeklampsi.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN ABNORMAL GLUCOSE TOLERANCE AND PREECLAMPSIA IN PREGNANCY

Objective: The purpose of this study was to determine the relationship between abnormal glucose tolerance and preeclampsia in pregnancy.

Material and Methods: Between August 1995 and September 1998 we screened 236 pregnant woman with 50gr oral glucose challenge test at 24-28 week's gestation. Normal glucose tolerance was defined as plasma glucose level < 140 mg/dl at 1 hour after a 50 gr oral glucose load: abnormal level ≥ 140 mg/dl after a 50 gr glucose load but with a normal a 3-hour oral glucose tolerance and gestational diabetes as ≥ 2 abnormal plasma glucose values in a 3-hour oral glucose tolerance test. The incidence of preeclampsia was evaluated within each category of glucose tolerance.

Results: Of 236 pregnant women with complete glucose testing data, 180 (76.3%) had normal glucose tolerance, 45 (19.1%) had abnormal glucose intolerance and 11 (4.6%) had gestational diabetes mellitus. There were no statistical differences between three groups in age, parity birthweight, preterm birth, premature rupture of the membranes and admittance to the neonatal intensive care unit.

Women with abnormal glucose tolerance and gestational diabetes had higher body mass indices. (13%, 33%, 55% respectively; p=0.002, p=0.001) The frequency of preeclampsia was 6%, 11% and 27% in each group respectively. The odds ratios for the development of preeclampsia in those groups with abnormal glucose tolerance and GDM were 3.3 and 5.76 respectively, in respect to women with normal glucose tolerance.

Conclusion: The present study illustrates that the frequency of preeclampsia was higher in the abnormal glucose tolerance group than in normal glucose tolerance group.

Key Words: Gestational diabetes, Glucose intolerance, Hypertension, Insulin resistance, Preeclampsia.

Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda esansiyel hipertansiyon ile glukoz intoleransı arasında bir ilişki tanımlanmıştır; bu ilişkiye insulin rezistansı sendromu veya X sendromu adı verilmiştir (1,2). Gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden problemlerin glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir. Oral yoldan 50 gr glukoz verilmesinden bir saat sonra yapılan plazma glukoz ölçümlerinde anormal değer bulunanlarda veya oral glukoz tolerans testinde tek değer anormaliği bulunanlarda gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH) ve preeklampsi görülme riskinin artmış olduğunu ileri süren çalışmaların (3-6) yanı sıra, tam tersine preeklampsi ile glukoz intoleransı arasında ilişki olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (7).

Bu çalışmada, Başkent Üniversitesi'nde takip edilen gebe popülasyonunda anormal glukoz toleransı ile preeklampsi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ağustos 1995 ile Eylül 1998 tarihleri arasında gebeliği takip edildikten sonra doğumu yaptırtılan 236 gebe çalışma grubunu oluşturdu.

Gebelerin tümüne gebeliklerinin 24 ile 28'inci haftaları arasında 50-gr glukoz tarama testi (TT) yapıldı. Bu test için gebelere, günün herhangi bir saatinde, açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın 50-gr glukoz içirildikten bir saat sonra venöz kan alınarak plazma glukoz düzeyleri belirlendi. Plazma glukoz seviyesi 140 mg ve daha yüksek olanlara 100 gr glukoz ile 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. OGTT'de anormal plazma glukoz değerleri olarak açlıkta ≥ 105 mg/dl, birinci saatte ≥ 190 mg/dl, ikinci saatte ≥ 165 mg/dl, üçüncü saatte ≥ 145 mg/dl kullanıldı. TT normal olan gebeler normal glukoz toleransı olanlar olarak, TT yüksek ve OGTT'si normal olan gebeler anormal glukoz toleransı olanlar olarak; OGTT'de iki veya daha fazla anormal değeri olan gebeler gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak tanımlandı. OGTT'de tek değeri anormal olanlar, istatistiksel anlam ifade edecek hesaplamalara uygun sayıda olmadıkları için çalışma dışında bırakıldı.

Preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve gebeliğe bağlı proteinürinin beraberce bulunması veya birinin tesbitinden sonraki bir hafta içinde diğlerinin tesbiti olarak tanımlandı (6). Gebeliğe bağlı hipertansiyon, birbirinden en az 4 saat, en fazla bir hafta aralarla en az 2 defa diastolik kan basıncının ≥ 90 mmH olarak ölçülmesi olarak belirlendi. Gebeliğe bağlı proteinüri ise 24 saatte ≥ 300 mg proteinüri veya birbirinden en az 4 saat en fazla bir hafta aralarla en az 2 defa stick ile bakılan prote-

inürinin $\geq 1+$ olması veya stick ile bir ölçümde $\geq 2+$ proteinüri olması olarak tanımlandı.

Verilerin değerlendirilmesi için önce normal, anormal glukoz toleransı ve GDM olanların demografik özellikleri ile gebelik, doğum ve yenidoğanla ilgili özellikleri araştırıldı. Ardından bu gruplardaki preeklampsi hızları karşılaştırıldı. İstatistik analizler için ki kare testi, Mann-Whitney U testi ve Student's t testi kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 236 gebenin tümüne TT yapılmıştır. Bunlardan 180 tanesinde (%76) normal glukoz tarama testi, 56 tanesinde (%24) anormal glukoz tarama testi saptandı. Anormal glukoz tarama testi bulunanların 11 tanesinde (%20) GDM tesbit edilirken tüm popülasyonda GDM hızı %4.6 idi. Böylece çalışma grubunu 180 tane normal glukoz toleransı olan gebeler, 45 tane anormal glukoz toleransı olan gebeler ve 11 tane gestasyonel diabetes mellitusu olan gebeler oluşturdu.

TT ve OGTT sonuçlarına göre normal ve anormal glukoz testi gösterenlerin ve gestasyonel diabetes mellitus saptananların özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Her üç gruptaki gebeler arasında yaş ve parite açısından fark yoktu. Gruplar arasında bebeklerin doğum tartısı, preterm doğum, erken membran rüptürü, düşük doğum ağırlıklı bebek ve bebeklerin yeni doğan yoğun bakım ünitesine yatırılması yönlerinden fark yoktu.

Anormal glukoz toleransı ve GDM olan gruplardaki gebelerde, vücut kitle indeksi (body mass index: BMI) fazla kilolu veya şişman ($BMI > 25$) olarak sınıflandırılanların oranı normal gruba göre belirgin derecede yüksekti ($p=0.002$ ve $p=0.001$). Normal gruptaki gebeler; anormal glukoz toleransı ve GDM olan gruplara göre gebelik boyunca daha fazla kilo almıştı (Tablo 1; $p=0.023$). Ancak, normal gruptaki gebelerin BMI değerleri diğerlerine göre daha düşük olduğu göz önüne alındığında, bu grupta diğerlerine göre gebelik boyunca daha fazla ağırlık artışı olması beklenen bir durumdur.

Preeklampsi görülme hızları; glukoz toleransı olan grupta %6 (11/180), anormal glukoz toleransı olan grupta (%18 (8/45) ve GDM olan grupta %27 (3/11) idi. Anormal glukoz toleransı olan gebelerde, normal gebelere göre preeklampsi görülme hızı 3.3 kat fazlaydı (Odds ratio=3.3; %95'lik güvenirlilik sınırları 1.1-9.7) ($p=0.018$).

GDM tanısı olanlarda ise normal gebelere göre 5.76 kez daha fazla preeklampsi tesbit edilmişti (Odds ratio=5.76; %95'lik güvenirlilik sınırları 1.04-29.33) ($p=0.036$). Ancak, anormal glukoz toleransı olanlarla GDM tanısı olanlar arasında preeklampsi hızı yönünden bir fark görülmekteyse de bu fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p=0.36$).

Tablo 1. Çalışma Grubundaki Gebelerin Özellikleri

	Normal glukoz toleransı olan gebeler	Anormal glukoz toleransı olan gebeler	Gestasyonel diabetes mellitus olan gebeler
Sayı	180	45	11
Yaş	28.9±4.1	28.9±4.8	29.7±5.4
Parite	0.48±0.59	0.70±0.90	0.73±0.97
BMI>25 olanların oranı (%)	13	33	55
Gebelikte ağırlık artışı (kg)	14.6±4.2	13.6±4.2	13.1±4.6
Bebek ağırlığı (gr)	3299±511	3359±434	3322±495
Preeklampsî hızı (%)	6	18	27

TARTIŞMA

Çalışmamızda gestasyonel diabetes mellitus (GDM) insidansı %4.6 olarak bulundu. Çeşitli çalışmalarda ise GYDM insidansı %1.3 ile %3.1 arasında bildirilmiştir (8,9). GDM görülme sıklığı literatüre oranla biraz daha yüksek olmasına rağmen bu çalışma popülasyonunun her 3 grubunda da anne yaş, bebek ağırlıkları, preterm doğum, bebeklerin yeni doğan ünitesine alınması ve doğum travması yönlerinden bir farklılık yoktu.

Bilindiği gibi hiperinsulinemi ile indüklenen glukoz intoleransı kan basıncı yüksekliği ve kötü lipid profili değişiklikleri Sendrom X olarak adlandırılır (1,2,10). İnsulin rezistansı ile yüksek kan basıncı ve obezite arasında epidemiyolojik bir bağlantı gösterilmiş ve erkeklerde, gebe olmayan kadınlarda bu ilişki net olarak tanımlanmışken, gebe kadınlarda hipertansiyonla seyreden problemlerin glukoz intoleransı ile ilişkisi bu kadar kesin sınırlarla belirlenememiştir (10).

Yaptığımız bu çalışmada hastaların BMI değerlerine bakıldığında, anormal glukoz toleransı ve GDM olan gruplarda BMI değerlerinin normal glukoz toleransı olan gruba oranla belirgin olarak yüksek olduğu açıkça görülmektedir. Ayrıca preeklampsî görülme sıklığına bakıldığında yine anormal glukoz toleransı ve GDM olan gruplarda preeklampsî görülme sıklığının normal glukoz toleransı olan gruba oranla sırasıyla 3.3 kat ve 5.76 kat daha fazla olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak da anlam taşıyan normal glukoz toleransı olan grup ile diğer iki grup arasındaki (anormal glukoz tolerans ve GDM) BMI yüksekliği ve preeklampsî görülme sıklığındaki bu farklılık literatürdeki çeşitli çalışmalar ile de uyum göstermektedir (1,3,5-7,10-12).

Fizyolojik insülin rezistansı ile birlikte insülin sekresyon artışı gereksinimi doğduğunda bir kısım popülasyonda olan rezerv beta hücre yetersizliği sonucu insuline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) gelişir. Gebelikte ise bu olay karşımıza

GDM olarak gelmektedir. Fetüs, normal gebelikte bu insülin rezistansından metabolik bir avantaj sağlamaktadır (glukoz fetus için depolanır). Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte kontrinsülin hormonlarının artması ile beta hücre hiperplazisi gelişir ve normal gebelerde glukoz dengesini sağlamak amacı ile insülin sekresyonu artar. Ancak GDM olan kadınlarda bu insülin sekresyonundaki artış gözlenmemektedir (10).

Yapılan çalışmalarda gestasyonel diabeti gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve insülin tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda, diyet ile regüle olan ve normal glukoz toleransı olan hastalara oranla ortalama arteriyel kan basınçları daha yüksek bulunmuştur (13).

Ayrıca Lindsay ve ark (14) OGTT'de tek değeri bozuk olan hasta grubunda kontrol grubuna oranla daha fazla preeklampsî gözlendiğini bildirmiştir. Ancak başka bir çalışmada da (3) OGTT'de tek değeri bozuk olan grup ile kontrol grubu arasında preeklampsî insidansında bir farklılık bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise OGTT'de tek değeri anormal olan hastalar, istatistiksel anlam ifade edecek hesaplamalara uygun sayıda olmadıkları için çalışma dışında bırakılmıştır ve dolayısı ile bir yorum yapılamamıştır.

Esansiyel HT'nun patogenezi multifaktöriyeldir (endokrin, metabolik, genetik). Hipertansiyona genetik predispozisyonu olan kişilerde mevcut olan obezite, yaşlanma ve diabet, genetik yatkınlığı potansiyelize ederek klinik tablonun oluşmasını sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı araştırmacılar diabet ve hipertansiyonun ailesel kümeleşmesini göstermişler ve insülin rezistansının obeziteye bağlı hipertansiyonla olan ilişkisini netleştirmişlerdir (14, 15).

İnsülin rezistansı, esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde sebep mekanizması olarak ortaya çıkmaktadır (10). Hipertansiyon gibi NIDDM'da da insülin rezistansı aracılık yapmaktadır. Yaşlanma, kilo alımı, gebelik gibi insülin rezistansının arttığı durumlarda bu durum kompanse edilememekte ve

glukoz intoleransı gelişmektedir.

Günümüzde bulgular giderek birikmektedir ve preeklampsi gelişmesinde en azından kısmi olarak insulin rezistansını rolü olduğu görülmektedir ve bu kişilerde klinik olarak sessiz ancak persistan insulin rezistansı değişiklikleri olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da bu düşüncüyü destekler şekilde glukoz toleransının bozulduğu gebe hastalarda preeklampsi gelişme hızı gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperglycemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202.
2. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Eng J Med* 1987; 317: 350-7.
3. Suhonen L, Teramo K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 269-72.
4. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK Jr. Obstetric complication with GDM: effects of maternal weight. *Diabetes* 1991; 40: 79-82.
5. Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 505-8.
6. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai B, Catalano PM. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1032-7.
7. Nordalander E, Hanson U, Persson B. Factors influencing neonatal morbidity in gestational diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 671-8.
8. Stangenberg M, Persson P, Nordlander E. Random capillary blood glucose and conventional selection criteria for glucose tolerance testing during pregnancy. *Diabetes Research* 1985; 2: 29-33.
9. Merkatz IR, Duchon MA, Yamashita TS, Houser HB. A pilot community-based screening program for gestational diabetes. *Diabetes Care* 1980; 3: 453-7.
10. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clinics in perinatology* 1998; 25: 873-85.
11. Greco P, Loverro G, Selvaggi L. Does gestational diabetes represent an obstetric risk factor? *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 242-5.
12. Rudge MV, Calderon IM, Ramos MD. Hypertensive disorders in pregnant women with diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 44: 11-5.
13. Schaffif JA, Lockwood CJ, Lapinski R et al. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol* 1995; 12: 252-4.
14. Moda M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17.
15. O'Hare JA. The enigma of insulin resistance and hypertension. *Am J Med* 1988; 84: 505-11.