

Diabetes Mellitus ve Gebelik

Veli Mihmanlı*, Müjgan Mihmanlı**

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

**Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kliniği

ÖZ

Doğurganlık çağındaki kadınlarda diyabet sıklığının artmasıyla birlikte, diyabetle, komplike gebeliklerin oranı da artmıştır. Gestasyonel diyabet gebelikte başlayan veya gebelik sırasında tanı konulan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından birisidir. Gestasyonel diabetes mellitus; gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, sezaryen doğum ve onlarla ilişkili potansiyel morbiditeler için yüksek risk taşır. Gestasyonel diabetes mellitusla ilişkili neonatal medikal komplikasyonlar; neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polisitemi, hipokalsemi ve respiratuar distrestir. Tüm gebelere 24.-28. gebelik haftasında gestasyonel diyabet taraması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, tarama, gebelik

ABSTRACT

Diabetes Mellitus and Pregnancy

With the increase in the prevalence of diabetes in women of reproductive age, the proportion of pregnancies complicated by preexisting diabetes is also increased. Gestational diabetes mellitus is a condition in women who have carbohydrate intolerance with onset or recognition during pregnancy. It is one of the most common medical complications of pregnancy. Women with gestational diabetes mellitus are at higher risk for gestational hypertension, preeclampsia, and cesarean delivery and its associated potential morbidities. Neonatal medical complications associated with gestational diabetes include neonatal hypoglycemia, hyperbilirubinemia, polycythemia, hypocalcemia and respiratory distress. All pregnant patients should be screened for gestational diabetes mellitus at 24-28 weeks of gestation.

Keywords: diabetes mellitus, screening, pregnancy

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), gebeliğin en yaygın tıbbi komplikasyonudur. Konsepsiyon öncesi bakım ve glisemik kontrol önerilmesine rağmen, birçok kadında diyabet tanısı ilk olarak gebelik sırasında konulmaktadır. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelik sürecinde fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gebeliklerin % 4'ü GDM ile komplike olmaktadır. GDM'li gebeler, ilerideki on yıl içinde yaklaşık %50 olasılıkla tip 2 diyabet geliştirme riski altındadırlar⁽¹⁾.

PATOFİZYOLOJİ

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur. Bu

durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz gereksinimini sağlaması için anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan, ancak gebeliğin geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki % 60'luk düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM'ye yol açar. Gestasyonel diyabet ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Plasenta da, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin gereksinimini karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir⁽²⁾.

Alındığı Tarih: 05.05.2015

Kabul Tarihi: 15.07.2015

Yazışma adresi: Dr. Veli Mihmanlı, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Okmeydanı-İstanbul
e-posta: velimihmanli@yahoo.com

RİSK FAKTÖRLERİ

Aşağıda belirtilen risk faktörlerinden herhangi birisine sahip gebelerde GDM riski artmıştır. Birden fazla risk faktörüne sahip gebelerde GDM gelişim riski daha da yüksektir⁽³⁻⁷⁾.

- Tip II DM için yüksek riskli etnik grupların üyesi olmak
- Birinci derece akrabalarda DM öyküsü
- Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
- Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'nin üzerinde olması
- Gebelik öncesi ve gebelikler arasında anlamlı kilo artışı
- Gebelik sırasında anlamlı kilo artışı
- Maternal yaşın 25'in üzerinde olması
- 4100 g üzerinde doğum öyküsü
- Nedeni belli olmayan ölü doğum veya anomalili doğum öyküsü
- Annenin doğum ağırlığının > 4100 g veya 2700 < g olması
- İlk prenatal vizit sırasında glukozüri saptanması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili durumlar

TANI ve TARAMA

Yüksek plazma glukoz düzeyleri, glukozüri ve ketoasidozu olan gebelerde tanıda sorun yoktur. Benzer olarak rastgele plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde olup, ek olarak polidipsi, poliüri ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik bulgu ve belirtileri olan veya açlık glukoz düzeyi 125 mg/dl'nin üzerinde olan kadınlarda aşikâr diyabet düşünülmelidir. Aşikâr diyabette tanısız eşik değer 126 mg/dl veya üzerinde bir açlık plazma glukozunun olmasıdır. Bu verinin kullanılmasının nedeni, bu değer üzerinde retinopati riskinin dramatik artış göstermesidir.

Gestasyonel diyabet taranmasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği yoktur. Evrensel mi yoksa seçilmiş taramanın mı kullanılması gerektiği ve gestasyonel diyabet riski olan kadınları tanımlamak için hangi 50 g'lık glukoz test eşliğinin daha iyi olduğu, tartışılan temel konular arasındadır. Elli g'lık glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma glukoz

düzeyi ölçülür. Değerin ≥ 140 mg/dl olması, gestasyonel diyabeti olan gebelerin %80'ini tanımlayacaktır. Eşik değer 130 mg/dl ve üzeri olarak alınması ise testin duyarlılığını %90'ın üzerine çıkaracaktır. Erken gebelik döneminde glukoz intoleransı olup olmadığı bilinmeyen gebelerde tarama 24.-28. gebelik haftaları arasında yapılmalıdır. İki basamaklı işlemde, 50 g'lık glukoz yükleme testinin ardından sonuçlar daha önce belirlenen plazma glukoz değerlerini aşılırsa, tanıyı doğrulamak için 100 g'lık oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılır. Gestasyonel diyabet taramasına yönelik stratejiler Tablo 1'de sunulmuştur⁽⁸⁾.

Tablo 1. GDM'ü saptamada risk değerlendirmesine göre önerilen tarama stratejisi.

GDM riskini değerlendir; ilk prenatal muayenede riski belirle

Düşük Risk: Aşağıda gösterilenlerin tamamı varsa rutin olarak kan glukoz testlerine gerek yoktur.

- GDM prevalansının düşük olduğu bir etnik grubun üyesi
- Birinci derece akrabalarında diyabet yok
- Yaş < 25
- Gebelik öncesi normal kilo
- Normal doğum ağırlığı
- Anormal glukoz metabolizma öyküsü yok
- Kötü obstetrik sonuç öyküsü yok

Orta Risk: 24-28. haftalar arasında aşağıdakilerden birini kullanarak kan glukoz testlerini uygula.

- İki basamaklı işlem: 50 gr glukoz yükleme testinden sonra, sonuç eşik değer üzerinde saptanırsa tanısız 100 g oral glukoz testlerini uygula.
- Tek basamaklı işlem: Tüm olgulara tanısız 100 g oral glukoz tolerans testi yapılır.

Yüksek Risk: Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası olduğunda yukarıda tanımlanan testleri kullanarak en kısa sürede kan glukoz testlerini uygula.

- Ciddi obezite
- Tip 2 diyabet için güçlü aile öyküsü
- Daha önceki gebeliğinde GDM, bozulmuş glukoz metabolizması veya glukozüri öyküsü: GDM tanısı konulmazsa, kan glukoz testleri 24.-28. haftalar arasında yada hiperglisemi gösteren semptom ve bulguların olduğu herhangi bir zamanda yinelenmelidir.

Tablo 2. Gestasyonel diyabet tanısı koymak için OGTT değerleri.

Zaman	100 g glukoz	75 g glukoz
Açlık	95 mg/dl	95 mg/dl
1. saat	180 mg/dl	180 mg/dl
2. saat	155 mg/dl	155 mg/dl
3. saat	140 mg/dl	-

Test, en az 8 saat en fazla 14 saatlik bir açlık ve en az 3 günlük kısıtlanmamış diyet (≥ 150 g karbonhidrat/gün) ve fiziksel aktiviteden sonra yapılmalıdır. Gebe oturur durumda olmalı ve test sırasında sigara içmemelidir. Pozitif tanı için iki veya daha fazla yüksek değer olmalıdır.

Gestasyonel diyabeti saptamak için kullanılmakta olan 2 saat'lik 75 g oral glukoz tolerans testi ve standart 100 g 3 saatlik OGTT değerleri Tablo 2'de sunulmuştur ⁽⁹⁾.

GESTASYONEL DİYABET

Gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan veya ilk defa gebelikte tanı alan karbonhidrat intoleransıdır. Gebeliklerin %8-9'unu komplike eder ve yüksek riskli grupta iki kat daha sık görülür ⁽¹⁰⁾. Gestasyonel diyabette aşikâr diyabetten farklı olarak fetal anomali insidansı artmamıştır. Aşikâr diyabeti olan gebelerde fetal ölüm riski gestasyonel diyabeti olanlara göre daha yüksektir ⁽¹¹⁾. Gebeliğin son 4-8 haftasında açlık hiperglisemisinin >105 mg/dl olması artmış fetal ölüm riski ile beraber, maternal hipertansiyon ve artmış sezaryen doğum sıklığı ile ilişkilidir ⁽¹²⁾.

Maternal hiperglisemi, özellikle gebeliğin ikinci yarısında aşırı somatik büyümenin uyarılmasına yol açan fetal hiperinsülinemiye neden olur. Sonuç makrozomidir. Doğum ağırlığı >4500 g olan bebekler makrozomik olarak tanımlanır. Perinatal amaç, makrozomiye bağlı zor doğumun ve eşzamanlı olarak omuz distosisi ile ilişkili doğum travmasının önlenmesidir. Sıklıkla diyabetik bir anne fetusunun özelliği olan makrozomiden beyin dışında birçok fetal organ etkilenir. Spesifik olarak, diyabetik anne bebeklerinin omuz ve gövdelelerinde omuz distosisi ya da sezaryen doğum gereksinimine yol açan aşırı yağ birikimi vardır. Ayrıca neonatal hiperinsülinemi doğumdan sonra dakikalar içinde neonatal hipoglisemiyi başlatabilir ⁽⁸⁾.

Yönetim

Gestasyonel diyabetli gebelerde diyet danışmanlığı ve programı yararlıdır. Gebe kalmadan önceki vücut ağırlığına göre 30 kkal/kg/gün olacak şekilde bir beslenme programı hazırlanmalıdır. Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde olanlara %30'luk bir kalori kısıtlaması düşünülmelidir. Gebelik sırasında fiziksel aktivite gestasyonel diyabet riskini azaltır. Ayrıca aşırı kilolu gestasyonel diyabetli kadınlarda egzersizle insülin tedavisi gereksinimi azalır. Standart diyet ve egzersiz yönetimi ile açlık kan şekeri 95 mg/dl'nin altında veya postprandial 2. saatteki kan şekeri 120 mg/dl'nin altında tutulamıyorsa genellikle insülin tedavisi başlanır. Son zamanlarda glibürid ve metformin gibi ajanların kullanımına ait kanıtların artmasına

rağmen, gebelik sırasında oral hipoglisemik ajanların rutin kullanımı önerilmemektedir. Makrozomik fetuslarda brakial plexus yaralanmalarından kaçınmak için elektif sezaryen doğumun tercih edilmesi önemlidir ve sonografik olarak fetal ağırlığın ≥ 4500 g olduğu gebelerde sezaryen doğum planlanmalıdır. Gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlar postpartum 6 ve 12. haftalarda daha sonra da uygun aralıklarla 75 g'lık OGTT ile aşikâr diyabet gelişimi açısından değerlendirilmelidir ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

PREGESTASYONEL DİYABET

Pregestasyonel (aşikâr) diyabetin, maternal ve perinatal sonuçlar üzerine belirgin bir şekilde kötü etkisi vardır ⁽¹⁷⁾.

Maternal komplikasyonlar

Gebelik ve diyabet beraberliği, maternal sağlığı ciddi bir şekilde risk altına sokar. Maternal ölüm ender olsa da normale göre 10 kat artmış risk söz konusudur ⁽¹⁸⁾.

Diyabetik retinopati, 24-64 yaşlar arasında körlüğün önde gelen nedenlerinden olup, bozulmuş glukoz intoleransı olan kişilerin %8'inde görülür ⁽¹⁹⁾. Nefropati diyabetin önemli bir komplikasyonudur ve preeklampsi, uteroplasental yetmezlik ve preterm doğum ile ilişkilidir ⁽²⁰⁾. Kronik hipertansiyon aşikâr diyabete sahip gebe kadınların %5-10'unda gözlenir. Preeklampsi uteroplasental yetmezlik ve ölü doğum riski belirgin olarak artmıştır ⁽²¹⁾.

Pregestasyonel diabetes mellituslu kadınlarda, semptomatik koroner arter hastalığı, özellikle uzun süreden beri hastalıktan muzdarip hipertansif ve nefropatili hastalarda sık görülür ⁽²²⁾.

Diyabetik nöropati gebelikte nadirdir fakat gastro paresise bağlı inatçı bulantı ve kusma görülebilir ⁽²³⁾. Diyabetik ketoasidoz aşikâr diyabetli gebelerin %5-10'unda görülen çok ciddi bir komplikasyondur. Fetal kayıp riski yaklaşık %20'dir. Bunun nedeni çoğunlukla kesin veya göreceli insülin yetmezliğidir. Diyabetik ketoasidoz için en yaygın risk faktörleri, tokoliz için β -mimetik ilaç kullanımı, infeksiyonlar (sıklıkla influenza veya üriner sistem infeksiyonları) ve fetal akciğer olgunlaşması için antenatal kortikosteroid kullanımındır. Gebeler, gebe olmayanlara göre

daha düşük glukoz değerlerinde ketoasidoza girebilirler ^(24,25).

Fetal, neonatal ve obstetrik komplikasyonlar

Pregestasyonel diyabetli gebelerde fetal ve neonatal komplikasyonlar doğrudan glisemik kontrol ile ilişkilidir. Prekonsepsiyonel dönemden doğuma kadar olan dönemde, glisemik kontrolün iyi sağlanması, konjenital malformasyonları, fetal ve neonatal riskleri diyabeti olmayan gebeler seviyesine indirir. Konjenital malformasyonlar, pregestasyonel diyabeti olan gebelerde 2-4 kat daha fazla görülür ve direkt olarak perikonsepsiyonel dönemdeki hipergliseminin derecesi ile ilişkilidir. Tip 1 diyabeti olan gebelerde %2.9-7.5, tip 2 diyabeti olan gebelerde ise %2.1-12.3 oranında malformasyonlar gözlenir ^(26,27). Sık görülen bazı konjenital anomaliler Tablo 3'te sunulmuştur ⁽²⁸⁾.

Tablo 3. Diyabetik annelerin çocuklarında görülen bazı konjenital anomaliler.

Kardiyak anomaliler	<ul style="list-style-type: none"> • Atrial septal defekt • Ventriküler septal defekt • Büyük damarların transpozisyonu • Aort koarktasyonu • Fallot tetralojisi • Trunkus arteriozus • Dekstrokarđi • Kardiomegali
Santral sinir sistemi anomalileri	<ul style="list-style-type: none"> • Nöral tüp defektleri • Anensafali • Holopresensefali
Renal anomaliler	<ul style="list-style-type: none"> • Hidronefroz • Renal agenezi • Uretral duplikasyon • Duodenal-anorektal atrezi
Gastrointestinal anomaliler	<ul style="list-style-type: none"> • Omfalosel
Spinal anomaliler	<ul style="list-style-type: none"> • Kaudal regresyon sendromu • Sakral agenezi

Prematürite, pregestasyonel diyabete sahip gebelerde sık görülen preterm doğum eylemi nedeniyle önemli bir sorundur. Preterm infantlar, respiratuar distress sendromu ve diğer prematürite ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle yüksek risk altındadırlar ⁽²⁹⁾.

Makrozomi (fetal ağırlık \geq 4000-4500 g), normal popülasyonda %6-10 oranında görülürken, pregestasyonel diyabete sahip gebelerde %40-60 sıklıkta görülür. Makrozomik fetuslar artmış omuz distosisi ve doğum travması riskine sahiptir ⁽³⁰⁾.

Fetal büyüme kısıtlılığı, mikrovasküler komplikas-

yonlu veya hipertansiyonlu pregestasyonel diyabetli gebelerde, normal popülasyona göre 6-10 kat daha fazla görülür ⁽³¹⁾.

Erken gebelik ve perinatal kayıplar sık görülür. Nedeni açıklanamayan fetal ölümler göreceli olarak aşikâr diyabetli gebelere özgü bir fenomendir. Bu bebekler tipik olarak gebelik yaşına göre büyüktürler ve genellikle 35. hafta veya daha sonra olmak üzere doğum eyleminden önce ölürlere. Neonatal morbidite ve mortalite riski de yüksektir. Diyabetli annelerin bebeklerinde respiratuar distress sendromu, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilüribinemi, polisitemi ve kardiyomyopati riski yüksektir. Ayrıca diyabetik gebelerde abortus, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon, polihidramniyos, preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonlarda ve sezaryen oranında artış vardır ⁽⁸⁾.

GEBELİKTE DİYABETİN YÖNETİMİ

Yönetim, gebelikten önce başlamalı ve her trimesterde spesifik hedefleri içermelidir. Diyabetik annelerin bebeklerindeki erken gebelik kayıplarını ve konjenital malformasyonları önlemek için gebelikten önce uygun medikal bakım ve eğitim önerilmektedir. Gebelik öncesinde insülin kullanılarak sağlanan optimal glukoz kontrolünde hedef, açlık 70-100 mg/dl, tokluk 1. saat <140 mg/dl ve 2. saat <120 mg/dl olmalıdır. Erken metabolik durumu değerlendirmek için, son 4-8 hafta içerisindeki kan glukoz ortalamasını gösteren glikolize hemoglobin ölçümü kullanılır. Malformasyonlar için en önemli risk %10'u aşan değerlerde ortaya çıkar. Nöral tüp defekti riskini azaltmak için, gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerinde 400 µg/gün folik asit verilmelidir ⁽⁸⁾.

İlk trimester

İnsülin, aşikâr diyabeti olan gebelerde kullanılır. Oral hipoglisemik ajanların pregestasyonel diyabette kullanımları önerilmemektedir. Maternal glukoz kontrolü, genellikle çoklu insülin enjeksiyonları ve diyet ayarlaması ile gerçekleştirilebilir. Ortalama insülin gereksinimi sıklıkla 1. trimesterde 0.7-0.8 U/kg/gün, 2. trimesterde 0.8-1 U/kg/gün ve 3. trimesterde 0.9-1.2U/kg/gün civarındadır. Tablo 4'te gebelik sırasında hedeflenen kan glukoz değerleri gösterilmiştir ⁽³²⁾.

Tablo 4. Gebelikte hedeflenen Kapiller glukoz seviyeleri.

Örnek	Düzyey
Açlık	≤95 mg/dl
Yemekten önce	≤100 mg/dl
Tokluk 1. saat	≤140 mg/dl
Tokluk 2. Saat	≤120 mg/dl
ortalama	100 mg/dl
HbA1c	≤ %6

İkinci trimester

Maternal alfa-fetoprotein düzeyleri, diyabetik gebeliklerde daha düşük olabilir ve buna göre yorum yapılmalıdır. Hedeflenmiş sonografi önemlidir ve obez diyabetik gebelerdeki fetal anomalileri saptamak normal populasyona göre daha zordur⁽³³⁾. İnsülin gereksinimi 24. gebelik haftasından sonra genellikle artmaya başlar. Bunun nedeni insülin antagonisti olan gebelik hormonlarının üretimindeki artıştır⁽³⁴⁾.

Üçüncü trimester ve doğum

Çoğunlukla iri bebeğin travmatik doğumunu engellemek için sezaryen doğum yapılmaktadır. Fetus çok büyük değil ve serviks uygunsa, doğum indüksiyonu denenebilir. Ancak sezaryen oranı, diyabetik gebeliklerde %50-80 arasındadır. Doğum eylemi ve doğum sırasında önerilen insülin yönetimi Tablo 5'te özetlenmiştir^(8,32).

Tablo 5. Doğum eylemi ve doğum sırasında önerilen insülin yönetimi.

• Orta etkili insülinin olağan dozu gece yatarken verilir.
• İnsülinin sabah dozu yapılmaz.
• İntravenöz salin infüzyonuna başlanır.
• Aktif doğum eylemi başlayınca veya glukoz düzeyleri <70 mg/dl'ye düşünce, infüzyon salinden %5'lik deksroza değiştirilir ve yaklaşık 100 mg/dl'lik bir glukoz düzeyi elde etmek için 100-150 mL/st hızında verilir.
• Glukoz düzeyleri insülin veya glukozun infüzyon hızını ayarlamak amacıyla satte bir kontrol edilir.
• Regüler (kısa etkili) insülin, glukoz düzeyleri 100 mg/dl'nin üzerine çıkarsa 1.25 U/st'lik bir hızda intravenöz infüzyonla uygulanır.

KONTRASEPSİYON

Gestasyonel diyabet saptanmış kadınlarda kontrasepsiyon amacıyla düşük doz hormonal kontraseptifler

güvenle kullanılabilir. Ancak, pregestasyonel diyabete sahip kadınlarda vasküler hastalık riski nedeniyle oral kontraseptifler sorun oluşturabilir. Birçok klinisyen, pelvik infeksiyon riski olasılığındaki artış nedeniyle diyabetli kadınlara rahim içi araçları önermekten kaçınır. İsteyen diyabetli gebelere puerperal sterilizasyon seçenek olarak sunulmalıdır⁽⁸⁾.

KAYNAKLAR

1. Strehlow SL, Greenspoon JS, Janzen C, Palmer SM, (çev: Koç A, Güldoğan EC). Diabetes Mellitus ve Gebelik In: Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Lauffer N, (Çev. Edit: Tıraş B). Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010, 311-317.
2. Öztürk FY, Altuntaş Y. Gestasyonel diabetes mellitus. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2015;49:1-10.
3. Solomon CG, Willet WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;1078-1083. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1997.03550130052036>
4. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL, Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576 e1-576 e6.
5. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, et al. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:409e1-409e7.
6. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM, Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-565. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824758e0>
7. Carreno CA, Clifton RG, Hauth JC, et al. Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2012;119:1227-1233. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318256cf1a>
8. Cunnigham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, (Çev. edit: Ceylan Y, Yıldırım G, Gedikbaşı A, Aslan H, Gül A), Williams Obstetrik. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri; 2010, 1104-1121.
9. 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 suppl 2:251-260. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-s225>
10. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ, Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. *Prev Chronic Dis* 2014;11:E104. <http://dx.doi.org/10.5888/pcd11.130415>
11. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ, Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol* 2002;100:925-930. [http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844\(02\)02242-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02242-1)
12. American diabetes association: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes

- mellitus. http://care.diabetesjournals.org/content/26/suppl_1/s5.full
13. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter randomized treatment trial of mild gestational diabetes. *New Engl J Med* 2009;361:1339-1348. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0902430>
 14. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, et al. Prospective study of gestational diabetes mellitus in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:663-670. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwh091>
 15. ACOG Practice Bulletin No. 30: Gestational Diabetes. *Obstetrics&Gynecology* 2001;98:525-538.
 16. ACOG Practice Bulletin No: 137: Gestational Diabetes mellitus. *Obstetrics&Gynecology* 2013;122:406-416. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000433006.09219.f1>
 17. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K, Fetal and neonatal outcomes of diyabetic pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006;108:644-650. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000231688.08263.47>
 18. Cousins L. Pregnancy complications among diyabetic women: review1965-1985. *Obstet Gynecol Surv* 1987;42:140-149. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-198742030-00003>
 19. Frank RN. Diyabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2004;350:48-58. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021678>
 20. Khoury JC, Miodovnik M, LeMasters G, Sibai B. Pregnancy outcome and progression of diyabetic nephropathy.What's next? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:238-244. <http://dx.doi.org/10.1080/jmf.11.4.238.244>
 21. Simon LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002;26:42-50.
 22. Gordon MC, Landon MB, Boyle J, Steawart KS, Gabbe SG. Coronary artery disease in insulin dependent diabetes mellitus of pregnancy. a review of the literatur. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:437-444. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-199607000-00023>
 23. Airaksinen KE, Anttila LM, Linnaluoto MK, Jouppila PI, et al. Autonomic influence on pregnancy outcome in IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:756-761. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.13.7.756>
 24. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diyabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13:449-451. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994386>
 25. Guo RX, Yang LZ, Li LX. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case control study a case report of euglycemic diyabetic ketoacidosis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:324-330. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00720.x>
 26. Cundy T, Gamble G, Neale L, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;10:2603-2607. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0555>
 27. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Pre-conception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:791-803. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20734>
 28. Reece EA, Hobbins JC. Diyabetic embryopathy: pathogenesis, prenatal dignosis and prevention. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:325-335. <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-198606000-00001>
 29. Persson M, Norman M, Hanson U, Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diyabetic pregnancies: A large population based study. *Diabetes Care* 2009;32:2005-2009. <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0656>
 30. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046-1048. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-2061>
 31. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diyabet Med* 2007;24:1229-1234. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02254.x>
 32. ACOG Practice Bulletin No: 60 Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-685. <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-200503000-00049>
 33. Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, et al. Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1424-1428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70583-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70583-5)
 34. Steel JM, Johnstone FD, Hume R, Mao J. Insulin requirements during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 1994;83:253-258.