



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

## Uzman Görüş Derleme

## PREGESTASTONEL DİYABET

Dr Görkem Arıca, Dr Dilek Buldum, Dr Zeki Şahinoğlu, Dr Mehmet Zeki Taner

Düzenleme Tarihi: 3 Eylül 2024

### Tanımlar

Diyabet, yetersiz insülin salgılanmasından veya hücrelerin insüline azalmış yanıtından dolayı artmış kan glukoz düzeylerinin görüldüğü durumu tanımlar.<sup>1</sup> Gebelikte sık görülen bir endokrin bozukluk olup gebelerin yaklaşık %5'ini etkilemektedir.<sup>2</sup> Gebelikte diyabet ile ilgili pek çok sınıflandırma olsa da en yaygın kullanılanı Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından diyabetin nedeni ve başlangıç zamanına göre oluşturulan sınıflamadır.<sup>3</sup> Bu sınıflamada diyabet temel olarak gebelik öncesi var olan (pregestasyonel) ve gebelikte tanı konulan (gestasyonel) diyabet olarak iki gruba ayrılmaktadır. Pregestasyonel diyabet ise Tip 1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) olarak ikiye ayrılmaktadır. Gebelikte diyabetten etkilenen kadınların yaklaşık %87,5'i gestasyonel diyabet iken, %12,5'i pregestasyonel diyabettir.<sup>2</sup>

Tip 1 Diyabetes Mellitus (Tip 1 DM)'ta, pankreasta otoimmün aktiviteye bağlı insülin salgılayan beta adacık hücrelerindeki yıkım sonucu yetersiz insülin salgılanır.<sup>4</sup> Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) ise insülin salınımında ve duyarlılığında azalma ile giden ve sıklıkla obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olan diyabet tipidir.<sup>3</sup> Dünyada, değişen beslenme alışkanlıkları ve yaşam biçimi değişikliklerine bağlı olarak Tip 2 DM sıklığı artış göstermektedir.<sup>5,6</sup> Kistik fibrozis, alkolizm ve gen mutasyonu gibi özel durumlara bağlı olarak gelişen pankreas hasarında da diyabet gelişebilir.<sup>3</sup> Otozomal dominant geçiş gösteren glukokinaz (*GCK*), *HNF1A* ve *HNF4A* genlerinin mutasyonunda ortaya çıkan erken başlangıçlı diyabet, maturity onset diabetes of the young (MODY) olarak adlandırılır. MODY grubuna dahil *HNF1B* gen mutasyonunda ise pankreas agenezisi, genital sistem malformasyonları ve karaciğer disfonksiyonu görülür.<sup>7</sup> Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise gebelik öncesi aşikâr diyabet tanısı olmayan ve gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterde diyabet tanısı alan hasta grubunu tanımlar.<sup>3</sup> Diyabet tanısı koymak için belirlenen kriterler Tablo 1'de özetlendi.

**Tablo 1:** ADA diyabet tanı kriterleri<sup>3</sup>

- En az 8 saat süreli açlığı takiben açlık kan glukozunun  $\geq 126$ mg/dl (7 mmol/L) olması Veya
- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirtilen şekilde 75 gram şekerle yapılan OGTT'de 2. saat kan glukozunun  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/L) olması Veya
- HbA1C düzeyinin  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol) olması Veya
- Hiperglisemiye ait klasik semptomları bulunan veya hiperglisemi krizi saptanan hastada herhangi bir zamanda alınan plazma glukoz düzeyinin  $\geq 200$  mg/dl olarak saptanması (11 mmol/L).

### **Gebelikteki Fizyolojik Değişiklikler**

Gebelikte, plasentadan salgılanan hormonlar ve maternal insülin yanıtındaki değişiklikler nedeniyle hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve relatif açlık hipoglisemisi meydana gelir ve diyabet benzeri bir durum oluşur.<sup>8</sup> Bu değişiklikler bir yandan büyümekte olan fetusa kesintisiz besin desteği sağlanmasına katkı sağlarken diğer yandan gebeliğin ikinci trimesterden sonra anne ve fetusun artan enerji ihtiyacının karşılanmasına yardımcı olur.<sup>9</sup>

İnsülin rezistansı, fizyolojik düzeylerdeki insüline hedef dokudaki (ön planda iskelet kasları ve yağ doku) azalmış yanıt olarak tanımlanmaktadır.<sup>10</sup> İnsülin rezistansı gebeliğin özellikle son üç ayında gebelik öncesi döneme oranla belirgin artar.<sup>11</sup> Artmış insülin rezistansı ile paralel şekilde glukoz verilen insülin yanıtı da gebeliğin son trimesterde üç kata kadar artış gösterir.<sup>11</sup> Bu değişiklikler annenin gebelik öncesi metabolik durumu ile yakından ilişkilidir ve obezitesi olan annelerde normal kiloya sahip olanlara kıyasla insülin sensitivitesindeki azalış daha belirgindir.<sup>8,12</sup> Artan bazal ve açlık insülin seviyeleri ile ilişkili olarak gebeliğin son trimesterde hepatik glukoz üretiminde artış meydana gelir. Yemek sonrası artan plazma insülin konsantrasyonu iskelet kası ve yağ dokuda glukozun hücre içine alınmasını artırır ve hepatik glukoz üretimini baskılar.<sup>8</sup> Obez hastalarda ise yemek sonrası salgılanan insülinin hepatik glukoz üretimi üzerindeki baskılayıcı etkisi azalmıştır.<sup>8,12</sup> Bu durum gebeliğin ileri haftalarında insülin sensitivitesindeki azalmanın obez hastalarda daha şiddetli olduğu fikrini desteklemektedir.<sup>8</sup> Obez gebelerde insülin sensitivitesindeki azalmanın bir diğer sorumlusu da adipöz dokudan salgılanan adipositokinlerin yarattığı 'metabolik inflamasyon' durumudur.<sup>13,14</sup> İnflamasyon, TNF-alfa konsantrasyonlarını artırarak insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) fosforilasyonu üzerinden glukoz transportunda azalmaya ve insülin rezistansında artmaya neden olur.<sup>13,15,16</sup> Obez ve diyabetik gebelerdeki kronik sistemik inflamatuvar durum, artmış insülin rezistansına neden olmaktadır. Gebelikte insülin salgılanması, yanıtı ve glukoz transportunda meydana gelen değişiklikler doğumu takiben kısa süre içerisinde gebelik öncesindeki durumuna geri döner.<sup>17,18</sup>

Özetle, fetusa kesintisiz besin desteğinin sağlanması amacıyla gebelikte ortaya çıkan ve artan ihtiyacı karşılamak için ikinci üç aydan sonra belirginleşen değişiklikler, annede geçici bir diyabetik durum

yaratır. Bu durum, varolan prediyabetik durumun aşikâr hale gelmesine veya aşikâr diyabet varlığında insülin ihtiyacında artışa neden olmaktadır. Bu görüşü destekleyen bir diğer durum da GDM tanısı alan hastalarda yaşamın ilerleyen yıllarındaki artmış diyabet riskidir. Gebelikte meydana gelen değişikliklerden, değişimin bireyin gebelik öncesi metabolik durumu ile yakın ilişkisi, insülin sensitivitesindeki azalmanın gestasyonel ve pregestasyonel diyabette benzer olması ve değişikliklerin gebeliğin sonlanmasını takiben hızlıca gebelik öncesi döneme dönmesi, diyabetik gebelerin yönetiminde akılda tutulması gereken önemli noktalaradır.

## **Maternal Morbiditeler**

Pregestasyonel diyabet varlığında sıklığı artan maternal morbiditelerin başında retinopati ve nefropati gelmektedir.<sup>19,20</sup> Diyabetik retinopati dünyada görme kaybının en sık nedenidir ve sıklıkla uzun süreli Tip 1 DM'ye bağlı gelişir.<sup>21</sup> Tip 1 DM'ye bağlı retinopati gelişme riski 25 yıldan uzun hastalıkta neredeyse %100'ü bulmaktadır.<sup>9</sup> Bu hastaların yaklaşık beşte birinde ise körlük gelişmektedir.<sup>9</sup> Retinada erken dönemde hafif non-proliferatif değişikliklerden vasküler permeabilite artışı görülür, takip eden süreçte damarların kollabe olması ile non-proliferatif değişiklikler şiddetlenir ve yeni damar oluşumu ile proliferatif döneme girer.<sup>9</sup> Yeni damar oluşumuna bağlı kanama ve fibröz doku oluşumuna bağlı çekilme retina dekolmanına neden olur ve sıklıkla geri dönüşsüz görme kaybı gelişir.<sup>9</sup>

Gebeliğin retinopatiji şiddetlendirdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Olası mekanizmalardan sıvı retansiyonu, vazodilatasyon ve artmış kan akımının retinal kapiller yataktaki oteoregülasyonu bozarak retinopatiji şiddetlendirdiği üzerinde durulmaktadır.<sup>22,23</sup> On yıldan uzun diyabet varlığı, gebelik öncesi retinopatinin durumu, kronik hipertansiyon veya preeklampsi varlığı ve glisemik durum gebelikte retinopatinin ilerlemesi ile ilişkili faktörlerdir.<sup>20,22</sup> Pregestasyonel diyabet olan hastalar ideal olarak gebelik öncesinde değerlendirilmeli (son 6 ay içinde değerlendirme yapılmamışsa) ve gereklilik halinde lazer fotokoagülasyon ile tedavi edilmelidir.<sup>2</sup> Gebelikte, ilk trimesterde (son 3 ay içerisinde değerlendirme yapılmamışsa) ve 28. gebelik haftasında retinopati açısından değerlendirme yapılmalıdır.<sup>2</sup> Retinopati saptanan hastalar daha sık aralıklarla takip edilmelidir.<sup>2,9</sup> Gebelikte lazer fotokoagülasyon tedavisi, gebelik öncesi dönem kadar etkindir ve gereklilik halinde uygulanmalıdır.<sup>21,24</sup> Diyabet son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir.<sup>9</sup> Gebeliğin, normal böbrek fonksiyonuna sahip diyabetik hastalarda nefropati gelişimi üzerine olumsuz etkisi olmadığı belirtilmektedir.<sup>25</sup> Diyabetik nefropati varlığı hipertansiyon, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum haftası ile ilişkilidir.<sup>9</sup> Bazal serum kreatinini 1.5 mg/dl üzerinde olan veya 24 saatlik idrarda protein atılımı 3 gramın üzerinde olan hastalarda, gebelik son dönem böbrek yetmezliği gelişimi riskini artırmaktadır.<sup>24</sup> Diyabetik nefropatide böbrek fonksiyonları spot veya 24 saatlik idrarda albümin-kreatinin oranı hesaplanarak değerlendirilir.<sup>26</sup> <30 mg/g (<3 mg/mmol) normal-hafif artmış, 30-299 mg/g (3-29 mg/mmol) orta derecede etkilenmiş ve  $\geq 300$  mg/g ( $\geq 30$  mg/mmol) şiddetli artmış olarak kabul edilir.<sup>26</sup> Gebelikte eGFR hesaplanarak böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmemektedir.<sup>2</sup> Beş gram/gün

üzerinde proteinüri saptanan gebelere, antikoagülan proteinlerin kaybı ve hipoalbuminemiye bağlı kan vizkozitesindeki artış göz önünde bulundurularak tromboproflaksi başlanması düşünülmelidir.<sup>2</sup> Protein atılımının gebeliğin son trimesterde yaklaşık 2 ila 3 katına çıkması, preeklampsinin tanısı konusunda karışıklık yaratmaktadır.<sup>21</sup>

Kronik hipertansiyon (20. gebelik haftasından önce kan basıncının  $\geq 140/90$  mm/Hg olarak tespit edilmesi), pregestasyonel diyabete sahip gebelerde %5-10 oranında görülmekte olup altta yatan nefropati ile ilişkilendirilmektedir.<sup>9,27</sup> Hipertansiyon, plasental yetmezlik, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), preeklampsi, dekolman plasenta, ölü doğum ve maternal inme riskinde artış ile ilişkilidir.<sup>28</sup> İdeal olarak, gebelikten önce normal kan basıncı kontrolü sağlanmalı, gebelik öncesi anjiyotensin-converting enzyme (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin II receptor blocker (ARB) kullanan hastaların ilaçları kesilerek gebeliğe uygun antihipertansif tedavi başlanmalıdır.<sup>28,29</sup>

Aterosklerotik değişikliklere bağlı maternal kalp hastalıkları, reproduktif çağın geç döneminde gebe kalan ve 10 yıldan uzun DM öyküsü olan hastalarda görülebilmektedir.<sup>9</sup> Bu hastalara elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi ile maternal kalp değerlendirmesi yapılması yaygın bir yaklaşımdır.<sup>9,24</sup> Aterosklerotik değişikliklere bağlı maternal kalp hastalığı bulunan hastaların gebelikleri riskli olmakla birlikte, yakın takip altında başarılı gebelik sonuçları bildirilmektedir.<sup>9</sup> Yine de gebelik öncesi bilinen koroner arter hastalığı, gebelikte şiddetlenerek miyokard enfarktüsü ve ölüme neden olabileceği için, prekonsepsiyonel dönemde riskler aile ile paylaşılmalıdır.<sup>30</sup>

Diyabetik nöropati ve gebelik, üzerinde az çalışılmış bir alandır. Nöropati sıklıkla gastropareziye bağlı artmış bulantı ve kusma ile belirti verir.<sup>31</sup> Gebeliğin nöropatiyi şiddetlendirmedeği kabul edilmektedir.<sup>32</sup> Distal simetrik polinöropatide şiddetlenme gibi değişikliklerin de kısa süreli ve geçici olduğu bildirilmiştir.<sup>21,31</sup> Gastroparezi, hipoglisemi ataklarının gelişmesine ve diyabet yönetiminin zorlaşmasına yol açabilir. Bu hastalarda gastrik boşalma hızının artırılması amacı ile metoklopramid kullanılabilir.<sup>24</sup>

#### *Diyabetik Ketoasidoz*

Gebelikte diyabetik ketoasidoz, pregestasyonel diyabetli gebelerde (sıklıkla Tip1 DM) nadir görülen ve acil tedavi gerektiren bir durumdur.<sup>33</sup> Her ne kadar geçmişte ketoasidoza bağlı fetal kayıp sıklığının yüksek olduğu ve günümüzde sıklığın azaldığı bildirilse de diyabetik gebelerde fetal kayıp nedenleri arasındaki önemini korumaktadır.<sup>34,35</sup> Gebelikte insülin rezistansındaki artış, diyabetik ketoasidoz insidansındaki artışın nedeni olarak görülmektedir.<sup>24</sup> Risk faktörleri arasında enfeksiyonlar, tanı almamış yeni başlangıçlı diyabet, tedaviye uyumsuzluk, insülin pompasında tıkanıklık, tekrarlayan kusmalar, antenatal kortikosteroid kullanımı ve  $\beta$ -mimetik tokolitik ajanlar ile tedavi yer almaktadır.<sup>9,35,36</sup> Ketoasidozun klinik bulguları dehidratasyon, abdominal ağrı, bulantı ve kusmadır.<sup>9,21</sup>

Şiddetli ketoasidozda bunlara ek olarak hiperventilasyon, şuur bulanıklığı, hipotansiyon ve nefeste keton kokusu görülebilmektedir.<sup>9</sup> Bu hastalarda laboratuvar tetkiklerinde hiperglisemi varlığı (glukoz >200 ila 300 mg/dl) ve baz açığının -4 mEq/L ve üzerinde olması ile tanı doğrulanır.<sup>9</sup> Diyabetik ketoasidoz, sıklıkla kardiyotokografide güven vermeyen fetal kalp hızı traseleriyle ilişkilidir ve metabolik asidozun düzeltilmesi ile vakaların çoğunda düzelme görülür.<sup>21</sup> Diyabetik ketoasidoz tedavisi Tablo-2’de özetlendi.

**Tablo 2:** Gebelikte diyabetik ketoasidoz tedavisi<sup>9,24</sup>

	<b>Başlangıç Dönemi (6-24 saat)</b>	<b>Düzelme Dönemi</b>
Genel	Nedeni araştır, damar yolu aç. Mesane kateteri yerleştir. Hastanın bilinci kapalı ise nazogastrik tüp tak.	Nedene yönelik tedaviye devam et. Damar içi volüm düzeltildikten sonra sondayı çek.
Sıvılar	1. saatte 1-2 litre 0.9% NaCl uygula. Devamında 5-8 litre sıvıya ulaşılanaya kadar 500 mL/saat hızda infüzyona devam et.	En az 48 saat süreyle 100 mL/saat hızda 0.9% NaCl infüzyonuna devam et. (Serum sodyum yüksekliği durumunda 0.45% NaCl kullanılabilir)
İnsülin	Bolus 20 U insülin uygula ve 5-10 U/saat hızda infüzyona devam et.	Asidoz düzeldiyse ve plazma glukozu <160 mg/dL ise insülin infüzyonu 0.7-2 U/saat hızda düşülebilir.
Glukoz	Plazma glukozu <250 mg/dL olduğunda 0.9% NaCl'ye 5% dekstroz ekle.	
Potasyum	Serum potasyum düzeyi normal veya düşükse, saatte 20 Eq KCl infüzyonu yap. Serum potasyum düzeyi yüksekse, normal düzeye ulaşmaya kadar bekle ve ardından saatte 20mEq KCl infüzyonu yap. Her 2-4 saatte bir serum potasyum düzeyine bak.	1 hafta boyunca oral potasyum takviyesi ver.
Bikarbonat	pH <7.1 ise IV sıvıya 1 ampul bikarbonat (50mEq) ekle, pH >7.1 oluncaya kadar tekrarla.	

## **Fetal Morbiditeler**

İnsülinin keşfinden bu yana, diyabetik gebeliklerde perinatal mortalite 30 kat azaldı.<sup>9</sup> Buna rağmen günümüzde diyabetik olmayan gebeliklerle kıyaslandığında, mortalitenin 3 kat fazla olduğu bildirilmektedir.<sup>9,37,38</sup> Pregestasyonel diyabetli gebeliklerde düşük, konjenital anomaliler ve fetal gelişim kısıtlılığı riskleri artar.<sup>9</sup> Perinatal mortalitenin birincil sebebi konjenital anomalilerdir.<sup>39</sup> Tarihsel öneme sahip White sınıflamasının kullanımı, kronik hipertansiyon, retinopati, nefropati ve koroner arter hastalığı gibi vasküler hastalıkların varlığının olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmede daha başarılı olması nedeniyle önerilmemektedir.<sup>40,41</sup>

### *Abortus*

Pregestasyonel diyabete sahip gebelerde spontan abortus riski artar ve bu artış perikonsepsiyonel kan glukoz düzeyleri ile yakından ilişkilidir.<sup>42,43</sup> Perikonsepsiyonel dönemdeki kötü metabolik durumun embriyogenez üzerindeki olumsuz etkisi, spontan abortustaki artışın nedenidir.<sup>9</sup>

### *Konjenital Anomaliler*

Pregestasyonel diyabet çok sayıda doğumsal defektin sıklığını artırmaktadır. Bunların başında sakral agenezi, holoprozensefali, ekstremitte defektleri, heterotaksi, trunkus arteriozus, atriyoventriküler septal defekt ve tek ventrikül kompleksi gelmektedir.<sup>44</sup> GDM'de benzer risk artışının saptanmaması, prekonsepsiyonel glisemik durumun embriyogenez-organogenez üzerine olumsuz etkilerine atfedilir. Devamındaki çalışmalar, prekonsepsiyonel glisemik durum ile doğumsal defektler arasında yakın ilişki olduğunu ortaya koymuştur.<sup>45,46</sup> HbA1c düzeyi %5-6 arasındayken risk normal gebeliklere yakinken, %6.3'ün üzerindeki değerlerde risk artışı başlamakta ve HbA1c düzeyi %10 civarındayken konjenital anomali sıklığı %20-25'e çıkmaktadır.<sup>45,47</sup> Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.<sup>48</sup>

### **Obstetrik ve Neonatal Morbiditeler**

Glukozun plasental geçişine bağlı fetal hiperglisemi ve pankreatik  $\beta$ -hücre uyarılmasının fetus ve yenidoğan üzerine çok sayıda etkisi bulunmaktadır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin büyüme üzerindeki artırıcı etkisi, fetal büyümenin uyarılmasına ve özellikle yağ doku artışına neden olmaktadır. Diyabetik gebeliklerde plasental lipid transportunda görev alan genlerin aktivasyonu, artmış plasental lipid transferine ve artan substratın fetal yağ dokusunda birikimine neden olur.<sup>49,50</sup> Tüm bu etkilere bağlı olarak diyabetik gebeliklerde makrozomi riski normal gebelere kıyasla artar.<sup>9</sup> Erken gebelikte diyabetin araştırıldığı DIEP (Diabetes In Early Pregnancy) çalışmasında, 1. trimester tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.<sup>51</sup> Aynı çalışmada, doğum ağırlığı ile en güçlü korelasyonu gösteren faktörün son trimester tokluk kan şekeri düzeyleri olduğu bildirildi.<sup>51</sup> Postprandial glukoz düzeyleri ile makrozomi ilişkisinin incelendiği bir başka çalışmada, benzer şekilde açlık kan şekeri düzeylerine kıyasla 32. gebelik haftasına kadarki tokluk kan şekeri düzeylerinin makrozomi ile en yakın ilişkili faktör olduğu bildirildi.<sup>52</sup> Large for gestational age (LGA), gebelik haftasına göre doğum ağırlığının 90. persantilin üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Büyüme çizelgelerinin LGA'yı öngörmedeki etkinliklerinin kıyaslandığı bir çalışmada Fetal Medicine Foundation (FMF) tarafından belirlenen çizelgenin, Headlock ve National Institutes of Child Health and Human Development (NICHD) çizelgelerine kıyasla daha yüksek öngörü değeri taşıdığı bildirildi.<sup>53</sup> Çizelgelerle HbA1c düzeylerinin birlikte kullanılması öngörü gücünü artırmaktadır.<sup>53</sup>

Makrozomi ve değişen yağ doku kompozisyonuna bağlı vücut değişiklikleri nedeniyle diyabetik gebeliklerde doğum travması sıklığı artar. Brakiyal pleksus hasarı, fasyal sinir hasarı, humerus veya klavikula kırıkları ve sefalohematom en sık görülen doğum travmalarıdır.<sup>9</sup> Diyabetik ve diyabetik olmayan gebeliklere ait doğumlarda omuz distosisi sıklığını araştıran bir çalışmada, tüm doğum ağırlıklarında omuz distosisi riski diyabetik olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.<sup>54</sup> Diyabetik grupta 4250 gramın üzerindeki doğum ağırlığında omuz distosisi riski %21.8 olarak saptanmış ve tahmini doğum ağırlığı  $\geq 4250$  gram olan diyabetik gebeliklerde sezaryen ile doğumun kuvvetle önerilmesi gerektiği bildirilmiştir.<sup>54</sup> Erken başlangıçlı ve sıkı glisemik kontrolün, diyabetik gebeliklerde obstetrik komplikasyon oranlarını azalttığı bildirilmektedir.<sup>55</sup>

Kötü kontrollü diyabetin olumsuz neonatal sonuçları arasında hipoglisemi, respiratuar distres sendromu (RDS), polisitemi, elektrolit bozuklukları, hiperbilirubinemi ve hipertrofik kardiyomiyopati bulunmaktadır.<sup>9,56</sup> Hiperglisemi, fetal eritropetin üretimini uyararak polisitemiye neden olmaktadır.<sup>57</sup> Diyabetik gebeliklerdeki polisitemi ve preterm doğum oranlarındaki artış, hiperbilirubineminin önde gelen nedenlerindedir.<sup>9</sup> Asimetrik septal hipertrofi ve miyometrial kalınlık artışı diyabetik gebeliklerde %30'lara varan oranda saptanmakta ve sıklıkla ilk 1 yıl içinde kaybolmaktadır.<sup>58</sup> İyi glisemik kontrollü diyabetik gebeliklerde dahi interventriküler septum kalınlığında anlamlı artış bildirildi.<sup>59</sup> Diyabetik ve diyabetik olmayan gebeliklerdeki ölü doğumların karşılaştırıldığı bir çalışmada, diyabetik annelere ait ölü fetuslarda kardiyomegali sıklığının arttığı ve bu durumun ölü doğum oranlarındaki artışın bir sebebi olabileceği belirtilmiştir.<sup>60</sup> Pregestasyonel diyabetin erken gebelik döneminde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada, kötü kontrollü diyabetin miyokard diastolik fonksiyonunu olumsuz etkilediği saptandı.<sup>61</sup>

Diyabetik gebeliklerde amniyotik sıvıda fosfatidilgliserol üretimi diyabetik olmayan gebeliklere kıyasla yaklaşık 10 gün gecikmeli gerçekleşmektedir.<sup>62,63</sup> Alveolar sürfaktanların üretimindeki bu gecikme artmış RDS oranları ile ilişkilidir. Diyabetik olmayan gebeliklerde 37. gebelik haftası civarında erişilen fosfolipid düzeyleri ve akciğer matürasyonu, diyabetik gebeliklerde yaklaşık 10 gün gecikme ile 38-39. haftaları bulmaktadır.<sup>62</sup> Elektif doğum kararı alınırken, fetal kayıp riski de gözönünde bulundurularak 39. gebelik haftasının tamamlanması hedeflenmelidir.<sup>9</sup>

Pregestasyonel diyabete bağlı uzun dönem sonuçlar arasında artmış metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı ve obezite riski sayılabilir.<sup>64-67</sup>

## **Yönetim**

Pregestasyonel diyabetin yönetiminde temel hedef, gebelik öncesi optimal kan şekeri düzeyi sağlandıktan sonra gebelik planlanması, gebelikte sıkı kan şekeri kontrolü ve fetal iyilik hali takibi ile

term gebeliğe ulaşılması ve postpartum dönemde yeterli danışmanlık ve kontrasepsiyonun sağlanması olarak özetlenebilir.

### ***Prekonsepsiyonel***

Prekonsepsiyonel dönemde optimal kan glukoz konsantrasyonunun sağlanmasının, embriyotoksisitenin önlenmesinde, perinatal olumsuz sonuçların azaltılmasında, anne ve yenidoğanın uzun vadeli komplikasyonlardan korunmasındaki önemi çok sayıda çalışma ile ortaya konuldu.<sup>1</sup>

İlk vizitte, hastanın diyabet hastalığı tanısının süresi, eşlik eden hastalıkları ve diyabete bağlı komplikasyonlar (nefropati, nöropati, gastroparezi, ketonemi, hipoglisemi, retinopati, hipertansiyon ve arteriel tıkaçıcı hastalık) sorgulanarak detaylı anamnez alınmalıdır. Laboratuvar testlerinden HbA1c, tiroid fonksiyon testleri (TFT), kan kreatinini, üriner albümin-kreatinin veya protein-kreatinin oranı tetkikleri istenmelidir.<sup>9,24,68,69</sup> Risk faktörleri varlığında kan lipid profili de laboratuvar tetkiklerine eklenmelidir.<sup>24,69</sup> On yıldan uzun hastalık varlığı veya 35 yaş üstündeki hastalarda EKG ile bazal kardiyak değerlendirme yapılması önerilmektedir.<sup>9,24,69</sup> Gebelik planlaması yapan hastanın HbA1c düzeyi <6-6.5, açlık plazma glukozu düzeyinin 90-126 mg/dl aralığında olması hedeflenmelidir.<sup>2,24,69,70</sup> HbA1c düzeyi >10 olan hastalara artmış konjenital malformasyon riski açıklanmalı ve hedeflenen HbA1c düzeyine ulaşıncaya kadar gebe kalmaması tavsiyesinde bulunulmalıdır.<sup>2</sup>

Vücut kitle indeksi >27 kg/m<sup>2</sup> olan hastalara, gebelik öncesi uygun kilo aralığına ulaşması yönünde tavsiyede bulunulmalı ve diyetisyene yönlendirilmelidir.<sup>2,71</sup> Hastanın kronik hipertansiyon ve hiperlipidemi nedeniyle kullanmakta olduğu ACE inhibitörü, ARB veya statin grubu ilaçlar varsa, ilaçlar değiştirilmeli ve tedavi gebelik dönemine uygun olarak yeniden düzenlenmelidir.<sup>9,24,69</sup> Retinal değerlendirme için göz hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.<sup>2,24,69</sup> Kan kreatinini ve üriner albümin-kreatinin oranı ve GFR değerlendirmesi sonucu bozulmuş renal fonksiyon saptanan hastalar nefrolojiye konsülte edilmelidir.<sup>2,24</sup> En az 400 mcg folik asit başlanmalıdır.<sup>24,69,70</sup> 5 mg gibi daha yüksek dozlar öneren kılavuzlar da bulunmaktadır.<sup>2</sup> ADA tarafından günlük 150 mg iyot alımı da önerilmektedir.<sup>69</sup> Gebelik öncesi danışmanlık ve bakım için çeşitli cemiyetler tarafından düzenlenen, yapılması gerekenlerin özetlendiği akış şemaları mevcuttur.<sup>68,69,70</sup>

### ***Antenatal***

Antenatal ve intrapartum bakım süreçleri, endokrinoloji ve maternal-fetal tıp uzmanından oluşan bir ekibin bulunduğu, doğum, anestezi ve yenidoğan bakımı hizmetlerinin günün her saatinde aktif olduğu bir merkezde yürütülmelidir.<sup>21,71</sup>



Birinci trimester muayenesinde, son 3 ay içinde retinopati açısından değerlendirme yapılmamış ise retinal değerlendirme istenmelidir.<sup>2,24,69</sup> Son 3 ay içerisinde renal fonksiyonlara ait değerlendirme yapılmamışsa, ilk vizitte nefropati açısından 24 saatlik idrarda protein ve kreatinin klirensi bakılarak renal değerlendirme yapılmalıdır.<sup>2,24</sup> Gebelik takibinde önerilen rutin asemptomatik bakteriüri taranması, diyabetik gebelikler için de geçerlidir.<sup>21</sup> İlk vizitte rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında HbA1c ve TFT de istenmelidir.<sup>24,70</sup> Ultrasonografi ile gebelik haftası tayini yapılmalıdır.

Tip 2 DM'li gebelikler için insülin gereksinimi gebelik öncesi dönem ile benzerdir.<sup>72</sup> Tip 1 DM'li gebeliklerde ise kilogram başına 0.9 ünite ek insülin ihtiyacı gerekebilir.<sup>72</sup> Gebeliğin ilk trimesterinde bulantı ve kusma nedeniyle hipoglisemi ataklarının görülme sıklığı artar ve insülin dozu ve zamanlamasında düzenleme yapılması gerekebilir.<sup>21</sup> Gebelikte oral hipoglisemik ajan kullanımı ile ilgili artan veriye rağmen genel yaklaşım oral hipoglisemik ajanların kesilerek insülin tedavisinin başlanması şeklindedir. Oral hipoglisemik ajanlardan glibüridin neonatal hipoglisemi ve makrozomi riskinde artışa neden olduğu bildirildi ve bu nedenle kullanımı önerilmemektedir.<sup>73-75</sup> Metformin kullanımına ait sonuçlar çelişkilidir.<sup>55,76</sup> ADA ve Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Cemiyeti (ACOG) yeterli etkinliği gösteremeyeceği gerekçesiyle gebelikte metformin kullanımını önermemektedir.<sup>24,69</sup> NICE ise metforminin prekonsepsiyonel dönem ve gebelikte insüline alternatif olarak kullanılabileceğini bildirmektedir.<sup>2</sup> Günlük 30 dakikalık fiziksel aktivitenin kan glukozunda azalma sağlanmasına yardımcı olduğu gösterildi.<sup>77</sup>

İnsülin tedavisinde temel amaç, günlük kan glukoz düzeylerinin diyabetik olmayan hasta grubu ile benzer olmasının sağlanmasıdır. Bu amaçla kısa ve orta-uzun etkili insülinler kullanılmaktadır. En sık kullanılan kısa etkili insülinler lispro (Humalog) ve aspart (Novorapid), uzun etkili insülinler ise detemir (Levemir) ve glarjindir (Lantus). Gebeliğin 10. haftasına kadar insülin ihtiyacında %15'e kadar ılımlı bir azalma görülebilirken devamında insülin ihtiyacı artarak 36. gebelik haftasında 2,5-3 katına çıkarak pik noktasına ulaşır.<sup>78</sup> Gebelik haftalarına göre ortalama insülin ve kalori ihtiyaçları ve hedef glukoz konsantrasyonu düzeyleri Tablo-3 ve Tablo 4'te özetlendi. Aralıklı kan glukozu monitörizasyonu (BGM) ve gerçek zamanlı sürekli glukoz monitörizasyonunun (CGM) karşılaştırıldığı CONCEPTT çalışmasında, yüksek doz insülin kullanan Tip 1 DM'li hastalarda BGM'ye kıyasla CGM, LGA doğum, neonatal hipoglisemi, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında azalma ve daha düşük ortalama kan glukoz seviyeleri ile ilişkili bulundu.<sup>79</sup> NICE, Tip 1 DM'li tüm gebelere hedef glukoz seviyelerini yakalamadaki başarısı ve yenidoğan dönemi ile ilgili sonuçları iyileştirmesi nedeniyle CGM ile takip seçeneğinin sunulmasını önermektedir.<sup>2</sup> Tip2 DM'li gebelere ise yeterli çalışma olmaması nedeniyle rutin CGM ile kan glukoz düzeyi monitörizasyonu yapılması önerilmemektedir.<sup>69</sup>

**Tablo 3:** Diyabetik gebelerde günlük insülin ve kalori hesaplaması için öneriler

	İnsülin İhtiyacı	Kalori İhtiyacı	
		BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>
Birinci Trimester	0.7-0.8 U/kg/gün	30 kcal/kg/gün	24 kcal/kg/gün
İkinci Trimester	0.8-1 U/kg/gün	35 kcal/kg/gün	25-30 kcal/kg/gün
Üçüncü Trimester	0.9-1.2 U/kg/gün	35 kcal/kg/gün	25-30 kcal/kg/gün

**Tablo 4:** Diyabetik gebelerde hedef kan glukozu düzeyleri

	Glukoz (mg/dl)
Açlık	70-95
Prepandial	60-100
1. saat	110-140
2. saat	100-120
Gece	60-100
Ortalama	100

HbA1c'nin son 90 günlük döneme ait ortalama glukoz düzeylerini yansıtmaması, hipo ve hiperglisemi ataklarını saptayamaması ve gebelikte artan eritrosit döngüsüne bağlı düzeylerinde azalma olması nedeniyle kan glukoz düzeyi monitörizasyonu amacıyla kullanılması önerilmemektedir.<sup>80</sup>

Artan konjenital yapısal malformasyonlar nedeniyle ilk trimester anatomi taraması yapılması önerilmektedir.<sup>70</sup> İlk üçay anöploidi tarama testi yapılırken pregestasyonel diyabet varlığı nedeniyle risk uyarlaması yapılmalıdır. Pregestasyonel diyabetli gebelerde, PAPP-A düzeylerinin normal gebe popülasyonuna kıyasla daha düşük olduğu ve yapılan risk uyarlamasının testin yakalama ve yalancı pozitiflik oranlarında azalmaya neden olduğu bildirildi.<sup>81,82</sup> Maternal kanda hücre dışı serbest fetal - DNA testinin pregestasyonel diyabetli hasta grubundaki etkinliği ile ilgili çalışma bulunmamakla birlikte artan obezite oranı nedeniyle testin başarısız sonuç verme olasılığının artması beklenmektedir.<sup>81</sup> NICE, ADA ve ACOG tarafından hazırlanan kılavuzlarda pregestasyonel diyabetli hasta grubunda preeklampsi profilaksisi amacı ile düşük doz aspirin başlanması önerilmekle birlikte, öneriler arasında bazı farklılıklar mevcuttur. NICE ilk trimesterin sonunda 75-150 mg, ACOG ise 12-28 gebelik haftaları arasında 81 mg aspirin başlanmasını önermektedir.<sup>24,83</sup> ADA ise 100 mg altındaki dozların erken başlangıçlı preeklampsinin engellenmesinde etkili bulunmaması nedeniyle 12-16. gebelik haftaları arasında 100-150 mg aspirin başlanmasını önermektedir.<sup>69</sup> U.S Preventive Services Taskforce (USPST) tarafından 2014 yılında yayınlanan rehberde, preeklampsi gelişme riski yüksek hasta grubuna 12-28 gebelik haftaları arasında düşük doz (81mg) aspirin başlanması önerilmiş ve aynı öneriler ACOG rehberinde de yer aldı.<sup>84</sup> 2023 yılında yayınlanan ve 2010-2018 yılları arasındaki 224,065 pregestasyonel diyabetli gebeliğin değerlendirildiği çalışmada, USPST rehberi yayınlanmadan önceki (2010-2013) ve sonraki döneme (2015-2018) ait gebelikler karşılaştırılmış ve rehber yayınlandıktan sonraki döneme ait gebeliklerde gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme oranı daha yüksek

bulunmuştur ([aOR], 1.25. [95% CI, 1.22-1.29]).<sup>85</sup> Bu risk artışıyla ilgili olarak, diyabetik hasta grubunda aspirinin preeklampsiyi önlemede etkinlik göstermiyor olabileceği ve güncel çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde daha yüksek dozda ve daha erken haftada aspirin başlanması gerektiği yorumunda bulunulmuştur.

İkinci trimesterde majör yapısal anomalileri ve özellikle kardiyak defektleri saptamak amacı ile 18-22. gebelik haftaları arasında detaylı sonografik inceleme yapılması önerilmektedir.<sup>2,24,70</sup> Bu hastalarda fetal ekokardiyografik değerlendirme yapılması da gözönünde bulundurulmalıdır.<sup>24,70</sup> İnsülin ihtiyacındaki artış göz önünde bulundurularak daha sık doz ayarlaması yapılmalıdır.<sup>21,70</sup> Fetal gelişim 3-4 haftalık aralıklar ile takip edilmelidir.<sup>21</sup> Olası erken doğum eylemi nedeniyle antenatal kortikosteroid uygulaması yapılması halinde kan şekeri regülasyonun 5 gün süreyle bozulabileceği ve ek insülin dozlarının gerekebileceği akılda bulundurulmalıdır.<sup>24,86</sup> Bu süreçte yakın kan glukozu takibi amacı ile yatışlı takip önerilebilir. Yeterli anatomik değerlendirme yapılamayan hastalarda açık nöral tüp defektini saptamak amacı ile maternal serum tarama testi istenebilir.<sup>21,70</sup>

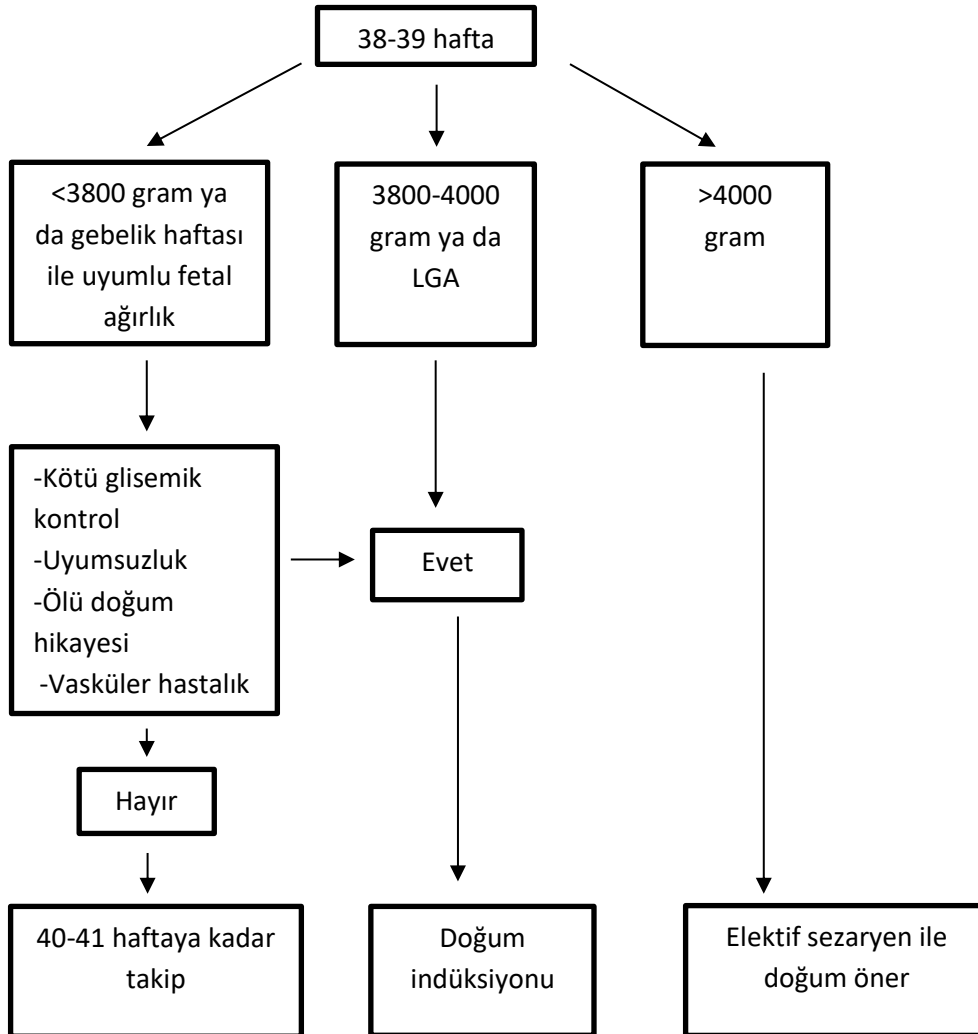
Üçüncü trimester başında 28. gebelik haftasında diyabetik retinopati muayenesi tekrarlanmalıdır.<sup>2</sup> Fetal gelişim ve amniyotik sıvı volümü, gelişim kısıtlılığı gibi riskli durumlar ile komplike olmamış gebeliklerde 32. gebelik haftasına kadar 4 hafta aralıklar takip edilmelidir.<sup>2,24</sup> Son trimesterdeki antenatal takibe ilişkin farklı öneriler mevcuttur ve yöntemlerin birbirlerine üstünlükleri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. NICE 28-36. gebelik haftaları arasında 4 haftada bir fetal gelişim ve amniyotik sıvı takibi yapılmasını önermektedir.<sup>2</sup> 38. gebelik haftasından önce rutin fetal iyilik hali değerlendirmesi (non-stress test (NST), biyofizik profil, umbilikal arter doppleri) yapılmasını önermemektedir.<sup>2</sup> ACOG ise antenatal iyilik hali değerlendirmesinin 32. gebelik haftasından itibaren haftada 1 veya 2 defa biyofizik profil veya NST ile yapılmasını önermektedir.<sup>24</sup> Fetal gelişim kısıtlılığı gibi ek risk faktörlerinin varlığında fetal iyilik hali değerlendirmesine daha erken haftada başlanabilir.<sup>2,24,70</sup> Kan şekeri regülasyonundaki bozulmalar fetal iyilik halinde bozulmalara neden olabileceği için bozulmuş kan şekeri profili varlığında fetal iyilik hali testlerinin sıklığının artırılması düşünülebilir.<sup>24</sup> Kullanılan tüm değerlendirme yöntemlerinin fetal kaybın öngörülmesi ve önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmamıştır.<sup>24,80</sup>

### ***Doğum şekli ve zamanlaması***

Diyabetik gebeliklerde doğum şeklinin planlamasında, artmış omuz distosisi riski nedeniyle tahmini doğum ağırlığı Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)'ya göre 4000 gram, ACOG'a göre 4500 gramın üzerindeki gebeliklere elektif sezaryen ile doğum önerilmelidir.<sup>24,87</sup> NICE ise makrozomik fetus tespit edilen gebeliklerde hasta ile vajinal ve sezaryen doğumun getireceği fayda ve risklerin paylaşılarak doğum şeklinin belirlenmesi gerektiğini belirtmiştir.<sup>2</sup>

Maternal hiperglisemi artmış intrauterin ölüm riski ve polisitemi, hiperbilirubinemi ve RDS gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilidir.<sup>56,87</sup> Fetal kayıp riski ve preterm doğumun getireceği komplikasyonlar göz önünde bulundurularak doğum için uygun gebelik haftası belirlenmelidir.<sup>24</sup> Komplike olmamış gebeliklerde NICE 37<sup>+0</sup>-38<sup>+6</sup> gebelik haftaları arasında elektif doğum indüksiyonu ve endike olduğu durumlarda sezaryen ile doğum önerilmesi tavsiyesinde bulunmuştur.<sup>2</sup> ACOG ise diyabetik gebelerin, komplike olmayan iyi kontrollü diyabette 39<sup>+0</sup>-39<sup>+6</sup>, vaskülopati, nefropati, kötü kontrollü diyabet ve ölü doğum öyküsü varlığında ise 36<sup>+0</sup>-38<sup>+6</sup> gebelik haftaları arasında doğurtulması gerektiğini belirtmektedir.<sup>24</sup> FIGO tarafından önerilen akış şeması Tablo-5'te gösterildi. Vajinal doğum için takip edilen hastalarda artmış tahmini fetal ağırlık, doğumun 2. evresinin uzaması ve müdahaleli doğum gerekliliğinin artmış omuz distosisi riski ile ilişkili olduğu bilinmelidir.<sup>24</sup>

**Tablo 5:** Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetik gebelerde doğum zamanlaması



### ***Intrapartum***

Diyabetik gebelerin sıklıkla insülin kullanması ve yenidoğanda artmış hipoglisemi riski nedeniyle doğumun hastalara uygun bakımın sağlanabileceği, 24 saat ileri neonatal resüsitasyon becerisine sahip ekiplerin bulunduğu hastanelerde gerçekleştirilmesi önerilmektedir.<sup>2,21,24</sup>

Doğum eyleminin takibi sırasında saat başı kapiller plazma glukoz monitörizasyonu yapılması önerilmektedir.<sup>2,24</sup> NICE 70-126mg/dL hedef glukoz seviyelerini önerirken, ACOG 70-110 mg/dL aralığını önermektedir.<sup>2,24</sup> Maternal kan glukoz konsantrasyonunun sıkı kontrolle belirli bir aralıkta tutulması neonatal hipogliseminin önlenmesi açısından önemlidir. Hedeflenen aralık en iyi intrapartum insülin infüzyonu yapılarak sağlanır.<sup>2,21,24</sup> Intrapartum intravenöz insülin infüzyonu yönetimi Tablo-6'da gösterilmiştir. Kadınlara, intrapartum dönemde bazal veya uzun etkili insülinlerini almamaları söylenmelidir. ACOG, pregestasyonel diyabetli kadınlarda sürekli intrapartum elektronik fetal monitörizasyon yapılmasını önermektedir.<sup>24</sup>

**Tablo 6:** Intrapartum insülin infüzyonu protokolü

Kapiller kan glukozu(mg/dl)	İnsülin infüzyon hızı(U/sa)	İntravenöz sıvı (125ml/sa)
<80	infüzyon durdurulmalı	%5 Dekstroz Laktat Ringer
81-100	0.5	%5 Dekstroz Laktat Ringer
101-140	1.0	%5 Dekstroz Laktat Ringer
141-180	1.5	Normal salin
181-220	2.0	Normal salin
>220	2.5	Normal salin

### ***Postpartum***

Doğumu takiben insülin ihtiyacı hızlı bir şekilde yaklaşık %35 oranında azalır.<sup>88</sup> Bu nedenle postpartum dönemde hipogliseminin önlenmesi amacıyla kısa ve orta-uzun etkili insülin dozları yarı yarıya veya üçte iki oranda azaltılmalıdır.<sup>24</sup> Anne ve çocuk üzerine olumlu etkileri nedeniyle emzirme teşvik edilmelidir.<sup>24,69,80</sup> Tip 2 DM'li emziren lohusalarda gebelik öncesi veya gebelik sırasında kullandıkları metformin tedavisine devam edilebilir.<sup>2</sup> Diyabetik lohusalara emzirme, düzensiz uyku ve beslenme kaynaklı artmış hipoglisemi riski hakkında bilgi verilmeli ve emzirme öncesinde veya emzirme sırasında hafif öğünler almaları tavsiyesinde bulunulmalıdır.<sup>2,69,80</sup>

Diyabetik hastalara etkin kontrasepsiyon önerilmeli ve planlanacaksa bir sonraki gebelik için prekonsepsiyonel bakımın önemi hatırlatılmalıdır.<sup>2,24</sup> Kontraseptif yöntemlerden rahim içi araç ve implante edilebilir progestin, glisemik kontrolü etkilemeyen, etkin ve geri dönüşümlü yöntemlerdir.<sup>24,89</sup> İkinci basamak seçenekler arasında, vasküler komplikasyonları bulunmayan ve sigara içmeyen kadınlarda düşük doz kombine oral kontraseptifler, vasküler komplikasyonları olan kadınlar için ise sadece progestin içeren haplar bulunmaktadır.<sup>90</sup> Vaskülopati veya end-organ hasarı bulunan, fertilitate

isteğini tamamlamış kalıcı kontrasepsiyon isteyen kadınlar için ise bilateral tüp ligasyonu seçeneği alternatif bir kontraseptif metoddur.<sup>24</sup>

## Kaynaklar

- 1-Madazlı R Diyabetes mellitus. Gebelik ve Sistemik Hastalılar. İstanbul Tıp Kitabevleri Yayınevi, pp. 35-58, 2021
- 2- Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020 Dec 16. (NICE Guideline, No. 3.)
- 3- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018, 41(Suppl 1):S13-S27.
- 4- Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG Diabetes Mellitus Complicating Pregnancy. In London MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA (eds) Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, Eighth Edition Philadelphia, Elsevier pp 871- 907, 2021
- 5- Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. Lancet. 2011, 27,378(9793):815-25.
- 6- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care. 2008, 31(5):899-904.
- 7- Anık A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015, 28(3-4):251-63.
- 8- James HL. Endocrinology in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 148-160, 2010
- 9- Moore TR, Hauguel-de Morizon S, Catalano P. Diabetes in Pregnancy. In Resnik R, Lockwood, Greene, Copel JA, Silver RM (eds) Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, Eighth Edition. Philadelphia, Elsevier pp 1067- 1097, 2019
- 10- Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism. 1978,27(12 suppl 2):1893-1902.
- 11- Catalano PM, Tyzbit ED, Roman NM, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1991,165:1667-1672.
- 12- Catalano PM, Huston L, Amini SB, et al. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1999,180:903-916.
- 13- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006,444:860-867.
- 14- Basu S, Haghiac M, Surace P, et al. Pregravid obesity associates with increased maternal endotoxemia and metabolic inflammation. Obesity (Silver Spring). 2011, 9:476-482.
- 15- Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. Diabetes. 1999 ,48(9):1807-14.
- 16- Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation. Biochimie. 2005,87(1):99-109.
- 17- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes. 1985,34:380-389.
- 18- Yen SSC, Tsai CC, Vela P. Gestational diabetogenesis: quantitative analyses of glucose-insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1971,11:792.

- 19- Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996,19:1067–74.
- 20- Temple RC, Aldridge VA, Sampson MJ, Greenwood RH, Heyburn PJ, Glenn A. Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2001,18,573–7.
- 21- Pridjian G. Pregestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010,37(2),143-58.
- 22- Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2007,3,85–93.
- 23- Grunwald JE, DuPont J, Riva CE. Retinal haemodynamics in patients with early diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1996,80:327–31.
- 24- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201, Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018,,132(6):e228-e248.
- 25- Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, Mathiesen E, Svenningsen A, Rossing P, Parving HH. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002, 45(1):36-41.
- 26- American Diabetes Association Professional Practice Committee, 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management, Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 1 January 2024, 47 (Supplement1): S219–S230.
- 27- Reece EA, Coustan DR, Gabbe S, editors. *Diabetes in women: adolescence, pregnancy, and menopause.* 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- 28- Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2011, 4,365(5):439-46.
- 29- Pucci M, Sarween N, Knox E, Lipkin G, Martin U. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015,8:221–31.
- 30- Coustan DR. Prepregnancy counseling, assessment and management of women with preexisting diabetes or previous gestational diabetes. In: *Medical management of pregnancy complicated by diabetes.* 5th ed. Alexandria (VA): American Diabetes Association, 2013, p. 5–26.
- 31- Hemachandra A, Ellis D, Lloyd CE, et al. The influence of pregnancy on IDDM complications. *Diabetes Care* 1995,18:950–4.
- 32- Verier-Mine O, Chaturvedi N, Webb D, Fuller JH. Is pregnancy a risk factor for microvascular complications? The EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabet Med* 2005,22:1503–9.
- 33- Bryant SN, Herrera CL, Nelson DB, Cunningham FG. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2017,10(1):17-23.
- 34- Chauhan SP, Perry KG Jr, McLaughlin BN, Roberts WE, Sullivan CA, Morrison JC. Diabetic ketoacidosis complicating pregnancy. *J Perinatol.* 1996,16(3 Pt 1):173-5.
- 35- Diguisto C, Strachan MWJ, Churchill D, Ayman G, Knight M. A study of diabetic ketoacidosis in the pregnant population in the United Kingdom: Investigating the incidence, aetiology, management and outcomes. *Diabet Med.* 2022 ,39(4):e14743.
- 36- Schneider MB, Umpierrez GE, Ramsey RD, Mabie WC, Bennett KA. Pregnancy complicated by diabetic ketoacidosis: maternal and fetal outcomes. *Diabetes Care* 2003, 26:958–9
- 37- Reitzle L, Heidemann C, Baumert J, Kaltheuner M, Adamczewski H, Icks A, et al. Pregnancy Complications in Women With Pregestational and Gestational Diabetes Mellitus. *Dtsch Arztebl Int.* 2023,10,120(6):81-86.
- 38- Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, Wang B, Xiao ZW, et al. Quantitative assessment of the effect of pregestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. *Oncotarget.* 2017, 8(37):61048-61056.
- 39- Wang M, Athayde N, Padmanabhan S, Cheung NW. Causes of stillbirths in diabetic and gestational diabetes pregnancies at a NSW tertiary referral hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 59(4):561-566.
- 40- Berghella, V. *Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines* (4th ed.). CRC Press.,2022
- 41- Cormier CM, Martinez CA, Refuerzo JS, Monga M, Ramin SM, Saade G, Blackwell SC. White's classification of diabetes in pregnancy in the 21st century: is it still valid? *Am J Perinatol.* 2010,27(5):349-52.
- 42- Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med.* 1988,319(25):1617-23.

- 43- Jovanović L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2015,31(7):707-16.
- 44- Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, Jamieson DJ, Botto LD, Reefhuis J, National Birth Defects Prevention Study. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020,222(2):176.e1-176.e11.
- 45- Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med.* 1981,304(22):1331-4.
- 46- Bell R, Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J. Peri-conception hyperglycaemia and nephropathy are associated with risk of congenital anomaly in women with pre-existing diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* 2012.
- 47- Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology.* 1989,39(3):225-31.
- 48- Dude AM, Badreldin N, Schieler A, Yee LM. Periconception glycemic control and congenital anomalies in women with pregestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021,9(1):e001966.
- 49- Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, Basu S, Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2009, 201:209.e1-e10.
- 50- Larqué E, Pagán A, Prieto MT, Blanco JE, Gil-Sánchez A, Zornoza-Moreno M, Ruiz-Palacios M, Gázquez A, Demmelmair H, Parrilla JJ, Koletzko B. Placental fatty acid transfer: a key factor in fetal growth. *Ann Nutr Metab.* 2014,64(3-4):247-53.
- 51- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991,164(1 Pt 1):103-11.
- 52- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care.* 1992,15(10):1251-7.
- 53- Kiefer MK, Finneran MM, Ware CA, Foy P, Thung SF, Gabbe SG, et al. Prediction of large-for-gestational-age infant by fetal growth charts and hemoglobin A1c level in pregnancy complicated by pregestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022,60(6):751-758.
- 54- Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol.* 1991,165(4 Pt 1):831-7.
- 55- Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017,7(6):e015557.
- 56- Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, Wang B, Xiao ZW, et al. Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. *Oncotarget.* 2017,8(37):61048-61056.
- 57- Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, Voutilainen P, Stenman UH, McKinlay SM, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia.* 1990,33(6):378-83.
- 58- Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009,85(6):523-30.
- 59- Garcia-Flores J, Jañez M, Gonzalez MC, Martinez N, Espada M, Gonzalez A. Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011,154(1):24-6.
- 60- Russell NE, Holloway P, Quinn S, Foley M, Kelehan P, McAuliffe FM. Cardiomyopathy and cardiomegaly in stillborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Dev Pathol.* 2008,11(1):10-4.
- 61- Turan S, Turan OM, Miller J, Harman C, Reece EA, Baschat AA. Decreased fetal cardiac performance in the first trimester correlates with hyperglycemia in pregestational maternal diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011,38(3):325-31.
- 62- Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002,186(4):641-50.
- 63- Kulovich MV, Gluck L. The lung profile: II. Complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1979,135:64-70.



- 64- Pettitt DJ, Lawrence JM, Beyer J, Hillier TA, Liese AD, Mayer-Davis B, et al. Association between maternal diabetes in utero and age at offspring's diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008,31(11):2126-30.
- 65- Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet*. 2003, 31,361(9372):1861-5.
- 66- Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 1995,18(5):611-7.
- 67- Silverman BL, Rizzo T, Green OC, Cho NH, Winter RJ, Ogata ES, Richards GE, Metzger BE. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes*. 1991,40 Suppl 2:121-5.
- 68- Patient Safety and Quality Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Electronic address: smfm@smfm.org, Hameed AB, Combs CA. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Updated checklist for antepartum care of pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2020,223(5):B2-B5.
- 69- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024,47(Suppl 1):S282-S294.
- 70- Perinatoloji Uzmanları Derneği Kılavuzları. PUDER-Gebelik ve Diyabet Kılavuzu-2019, Ekim.
- 71- Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019, 14,321(18):1811-1819.
- 72- Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988,159(3):616-21.
- 73- Song R, Chen L, Chen Y, Si X, Liu Y, Liu Y, Irwin DM, Feng W. Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017,12(8):e0182488.
- 74- Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019, 9804708.
- 75- Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in comparison to insulin in treating gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014,9(10):e109985.
- 76- Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol*. 2018,84(3):568-578.
- 77- Avery MD, Walker AJ. Acute effect of exercise on blood glucose and insulin levels in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Med* 2001,10(1):52–8.
- 78- Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2012,207:324.e1–324.e5.
- 79- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al., CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017, 390:2347–2359
- 80- Tsakiridis I, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Kourtis A, Dagklis T. Management of pregestational diabetes mellitus: a comparison of guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 ,35(3):423-432.
- 81- Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein a in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012,119(4):410-416.
- 82- Shub A, Lappas M. Pregestational diabetes in pregnancy: Complications, management, surveillance, and mechanisms of disease—A review. *Prenatal Diagnosis*. 2020,1–7.
- 83- Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 . PMID: 31498578.
- 84- LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014 ,161(11):819-26.
- 85- Bruno AM, Allshouse AA, Metz TD, Theilen LH. Hypertensive disorders of pregnancy pre- and postaspirin guideline publication in individuals with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023,5(4):100877.
- 86- Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of algoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002,81(9):835-9.

- 87- Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015,131 Suppl 3:S173-211.
- 88- Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Changes in postpartum insulin requirements for patients with well-controlled Type 1 diabetes. *Amer J Perinatol.* 2016, 33(7):683–687.
- 89- Goldstuck ND, Steyn PS. The intrauterine device in women with diabetes mellitus type I and II: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013,2013:814062.
- 90- Garg SK, Chase HP, Marshall G. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA.* 1994, 271(14):1099–1102