

Bölüm 18

DİYABETES MELLİTUS VE GEBELİK

Sedat ÖZDEMİR¹

1.DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM) kan şekeri yüksekliği ile giden değişik etyolojilerle karakterize bir grup metabolik bozukluğun birlikteliğidir. İnsülin salınımında azalma ya da insülinin reseptör düzeyinde yetersiz olması veya her ikisinin birlikte olması sonucu hiperglisemi ortaya çıkar (1).

Avrupa Birliği'nde (AB) 2017 yılında yetişkin diyabetli oranı yaklaşık 32,7 milyon olup bununla beraber 12,8 milyon kişinin de tanı konmamış diyabeti olduğu düşünülmektedir. Yetişkinler arasında diyabet oranları AB ülkelerinde 2017 yılında ortalama % 6, ülkemiz için bu oran %11.9'dur. Güney Avrupa ülkeleri ile Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde bu oran daha yüksektir. Bu yükselişin nedenleri arasında obezite, fiziksel inaktivite ve nüfusun yaşlanması yer almaktadır. Ülkemizde toplam sağlık harcamaları içindeki diyabet maliyetinin oranı % 4,98 olarak tespit edilmiştir (2).

1.1. Klinik

Diyabetes mellitus hastaları poliüri, polidipsi, polifaji, ağız kuruluğu, noktüri, iştahsızlık ve halsizlik gibi klasik semptomların yanı sıra bulanık görme, inatçı infeksiyonlar, kilo kaybı ve mantar infeksiyonları ile karşımıza çıkabilir. Hastayı değerlendirirken eğitim durumu, beslenme durumu, aşıların değerlendirmesi ve DM komplikasyonlarının varlığına mutlaka bakılmalıdır.

1.2. Fizik muayene

Diyabetli bir hastanın değerlendirmesinde fizik muayenesinde rutin sistemik muayenenin yanında tablo 1'de ayrıntılı şekilde ifade edilen özellikle beden kitle indeksi, bel çevresi, ayak muayenesi ve hayati vital parametrelerin bakılması önemlidir (3).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep İslam Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Tıp Fakültesi İç Hastalıklar AD, e-mail: demirsdat27@hotmail.com

Tablo 1: DM hastasında fizik muayene	
Boy, kilo ölçümleri	Nabız muayenesi
Bel çevresi ölçümü	El/parmak muayenesi
Seksüel gelişim düzeyi	Abdominal muayene
Kan basıncı	Ayak muayenesi
Göz dibi muayenesi	Cilt muayenesi
Ağız içi muayene	Nörolojik muayene
Tiroid muayenesi	Sekonder diyabet nedeni olabilecek hastalık/durumlara ilişkin bulgular
Kardiyak muayene	Depresif bulguların değerlendirilmesi

1.3. Laboratuvar incelemeleri ve rutin izlem

Diyabetli bir hastanın hem tanı hem takibinde açlık kan şekeri ve A1C'nin yanında tablo 2'de gösterilen laboratuvar parametrelerine bakıp uygun tedaviyi sağlamak gerekir. Diyabetik hastalarda laboratuvar değerlendirmeleri belli aralıklarla yapılarak hastanın takibi sağlanır (4,5).

Tablo 2: DM'de laboratuvar değerlerinin takip sıklığı	
Hgb A1C	3 ayda bir
Lipid değerleri	6 ayda bir
Tam idrar tetkiki	Her vizitte
Böbrek fonksiyon testleri	Her yıl
Karaciğer enzimleri	Her yıl
TSH	Her yıl
Elektrokardiyografi	Her yıl
B12 düzeyi	Metformin tedavisi alanlarda
Serum potasyum değeri	Kronik böbrek hastalığı olanlarda her vizitte

1.4. Sınıflama

Diyabet sınıflamasında esas olarak Tip 1 DM ve Tip 2 DM olmak üzere 2 tip bulunmakta olup Tip 1 DM'de insülin sekresyonunda yetersizlik, tip 2 DM'de ise insülin direnci veya etkisizliği ile karakterizedir. Bunların dışında olan nedenler Tablo 3'te ayrıntılı olarak görülmektedir (6).

Tablo 3: DM Sınıflaması

Diyabetes Mellitus etyolojik sınıflama

Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus

Gestasyonel DM

Diğer DM Türleri

Genetik zemine sahip DM (MODY, Neonatal DM)

Endokrinopatiye bağlı DM (Akromegali, Cushing)

İlaç ve toksin aracılı DM (Antipsikotik, tiazid, glukokortikoidler)

İnfeksiyona bağlı DM (Konjenital rubella, CMV)

DM ile ilişkili genetik sendromlar (Alström sendromu, down sendromu)

1.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM'de esas problem insülin eksikliği olup olgularının %90'ında neden otoimmün, %10 kadarında ise neden immün olmayan β -hücre hasarıdır. Genetik yatkınlığı bulunanlarda viral, toksin ve stres gibi çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmün süreç başlar ve β -hücre yıkımına neden olur. β -hücre yıkımı düzeyi % 90 civarına ulaştığında tip 1 DM'nin kliniği ortaya çıkar. Tip 1 diyabet seyri hızlı olduğu için, ilk tanı sırasında hemogloblin A1C normal saptanmakta olup bundan dolayı tanısı açlık plazma glukozu yüksekliği ile konur.

Tip 1 DM genellikle 30 yaşından önce başlamakta olup 6 yaş civarı, 13 yaş civarı ve 20 yaş civarı üç pik şeklinde ortaya çıkar. Ancak son zamanlarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkan 'Latent otoimmün diyabet' (LADA) sıklığı da artmaktadır. Diyabete bağlı ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi şikayetler aniden ortaya çıkar. Genellikle hastalar zayıf ya da normal kilolu olup çok nadirde olsa obez olabilir. Tip 1 DM'li hastaların beraberinde Addison hastalığı, gluten enteropatisi, Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklar da birlikte olabilir. Tip 1 DM hastalarında akut komplikasyonlara daha yatkın olup tanı anında bunlar göz önünde bulundurmamak gerekir (7).

1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM bütün diyabet vakalarının %90 civarını oluşturmakta ve aynı zamanda erişkindeki en sık diyabet tipidir. Daha çok hastalar kronik semptomlarla karakterize diyabet tipidir. Patogenezinde insülin direnci, insülin sekresyonda azalma ve inkretin düzeyi yetersizliği bulunmaktadır. Kas ve yağ dokusu gibi

dokularda insülinin etkisi yetersiz olduğundan glukoz alımı düşmüştür. Tip 2 DM genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıkmakta olup güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Hastaların büyük kısmı obez veya fazla kilolu olup beden kitle indeksi normal olanlar ise genellikle vücut yağ oranında artışı mevcuttur. Bu hastaların büyük kısmında başlangıç sinsi olup çoğunda herhangi bir şikayet bulunmaz. Bazı vakalarda ise ekstremitelerde uyuşma ile ağrı, görmede bulanıklık, mantar infeksiyonları ve yara iyileşmesinde uzama sebebiyle kliniğe gelirler (7).

Tip 2 Diyabete ilerleyişin önlenmesinde medikal tedavi seçeneklerinden metformin, akarboz, tiyazolidindionlar, Glukagon like peptid-1 (GLP-1) reseptör agonistlerinin ve glarginin farklı oranlarda etkili olduğu gösterilmiştir (8).

1.7. Tanı

Yeni tanı DM'li hastada ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testlerine bakılır. Anamnezde şikayetleri, beslenmesi, fiziksel aktivitesi, sigara, alkol gibi alışkanlıkları ve kadın hastalar için reproduktif yaşam ile ilgili durumlar ayrıntılı olarak incelenir. Özgeçmişinde hastalıkları, operasyon öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulanır. DM tanısından açlık plazma glukozu, rastgele plazma glukozu, OGTT 2.saat plazma glukozu ve hemoglobin A1C değerlerine bakılır ve aşağıdaki tablodaki gibi değerlendirilir (Tablo4). A1C ölçümlerinde hemoglobino patiler varlığında A1C düzeyleri tam olarak 3 aylık ortalamayı yansıtmayabilir. Bu durumda diğer tanı yöntemleri dikkate alınır (9).

Tablo 4: Diabetes mellitus tanı kriterleri

	Aşık DM
Açlık plazma glukozu	126 mg/dl ve üstü
Oral glukoz tolerans testi 2.saat	200 mg/dl ve üstü
Rastgele plazma glukozu	Diyabet semptomları ile 200 mg/dl ve üstü
Hemoglobin A1C	%6.5 (\geq 48 mmol/mol) ve üstü

1.8. DM İzlem

DM tanılı hastanın her izleminde eğitim, beslenme, egzersiz ve ilaç durumu hakkında hasta değerlendirilir. Diyabet Tanısı Almış hastalar 3 ayda bir olmak üzere yılda 4 kez takip edilmesi gerekir. Özellikle tansiyon arteryel hedeflerinde sistolik değer 140 mmHg altı ve diyastolik değer 90 mmHg altı olmalıdır. İzlemede önemli olan basamaklar tablo 5'te özetlenmiştir (10).

Tablo 5: DM İzleminde dikkat edilecek hususlar	
DM eğitimi	Boy kilo bel çevresi ölçümleri
Ayrıntılı sistem muayenesi	Kan basıncı ve diğer vitallerin alınması
Fizik muayene	Göz dibi muayenesi
Laboratuvar testleri	Diş ve dişeti muayenesi
Beslenme düzeni ve tipi	Egzersiz planlaması
Sigara, alkol ve madde bağımlılığı varlığı	Kronik komplikasyonların değerlendirilmesi
Daha önceki tedavi şekli	Akut komplikasyonlar (DKA, hiperglisemik hiperozmalar durum: HHD)
Şimdiki diyabet tedavisi	Hipoglisemi sıklığı, derecesi ve nedenleri
Glukoz düzeyini etkileyebilecek diğer ilaçlar	Daha önceki veya şimdiki infeksiyonlar
Ateroskleroz risk faktörleri açısından değerlendirme (hipertansiyon, obezite, dislipidemi, aile öyküsü)	Kontrasepsiyon, reproduktif yaşam, seksüel anamnez
Depresif bulgular	Aşıların uygulanması
Diyabetle ilgili semptomların durumu	

Ayrıca DM hastaların takibinde en önemli parametrelerden biride lipit değerleri olup olması gereken hedefler tablo 6'da özetlenmiştir (10).

Tablo 6: DM'li hastada Lipid Hedefleri:	
LDL	<100
LDL ve KAH	<70
Trigliserit	<150
HDL erkek	>40
HDL kadın	>50

1.9. Tedavi

Diyabet hastalarında eğitim, yaşam tarzı modifikasyonu, beslenme, oral antidiyabetikleri ve insülin tedavinin ana parametreleridir. DM hastasında en önemli basamaklardan biri eğitim olup yaşam tarzı değişikliği, beslenme, kan şekeri ölçümü ve ilaçların kullanımını içermelidir.

Yaşam tarzını düzeltmeden medikal tedavi yeterince fayda sağlamaz. Bundan dolayı her başvuruda doğruluğuna bakılmalıdır. Yaşam tarzını düzeltmeden medikal tedavi yeterince etkili olamaz. Yaşam tarzı değişikliğinde amaç beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite düzeyinin ayarlanmasıdır. Tip 2 Diyabet tedavisinde hedef, HbA1C'de, erişkin diyabetiklerde %7 altı, yaşlı hastalarda ise %7.5-8 altı olmalıdır.

DM tanısı konur konmaz en kısa sürede hastayı diyetisyene gönderip beslenme şekli düzenlenmelidir. Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde tıbbi beslenme tedavisinin düzenlenmesi büyük önem taşır. Beslenme tedavisinin amaçları arasında hedef kilonun sağlanması, lipid profili kontrolü, kan basıncı kontrolü, yeterli kalori alınmasının sağlanması ve hipoglisemi semptomları ile yaklaşımının öğretilmesi yer alır. Fazla kilolu veya obez olanlarda haftada 1 kg verilmesini sağlamak için günlük enerji tüketiminden 1000 kkal azaltılması sağlanmalıdır. Öğünlerde tüketilecek karbonhidrat düzeyi belirlenir ve her gün benzer olması önerilir. Eğer hasta medikal tedavi alıyorsa beslenme tedavisi tekrar medikal tedaviye göre ayarlanır (11).

1.9.1. Oral Antidiyabetikler

Biguanidler

Bu grubun prototipi metormin olup esas etkisi karaciğerde glukoz yaptırımını azaltmasıdır. Yan etkiler olarak ağızda metalik tat, dispepsi, diyare gibi gastrointestinal etkiler, B12 vitamin eksikliği, ve çok az da olsa doku perfüzyonunun bozulduğu durumlarda laktik asidoza neden olabilir. Kontrendikasyonları ise böbrek fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetersizliği, karaciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı ve sepsistir. Eğer hasta major cerrahi girişim ve intravenöz kontrast incelemesi yapılacaksa en az 2 gün önce metformin alınması durdurulmalıdır.

Glitazon

En sık kullanılan pioglitazon olup PPAR gama üzerinden etki eder. Yan etki olarak osteoporoz, kilo alımı ödem ve riskinde artış ile karşımıza çıkar. Kontrendikasyonları ise gebelik, konjestif kalp yetersizliği ve osteoporozdur.

Akarboz

Genel olarak postprandial hiperglisemik durum söz konusu ise fayda sağlar. Yemekte ilk lokma ile birlikte alınır ve glukozun GIS'ten emilimini azaltır. Yan etki olarak şişkinlik ve diare gibi gastrointestinal semptomlar ile karşımıza çıkar.

Gebelik, anemi, kronik karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi durumlarda kontrendikedir.

Glinidler

Bu grup kısa etkili insülin salgılatıcılar olup en önemlileri nateglinid ve repagliniddir. En önemli yan etki hipoglisemi olmakla beraber Tip 1 Diyabet, kronik karaciğer hastalığı ve gebelik kontrendike olduğu durumlardır.

Sülfonilüreler

Uzun etkili insülin salgılatıcılar olup önemli olan tipleri arasında glüklazid, glimepid ve glipizid yer alır. En önemli yan etkileri hipoglisemi ve kilo alımıdır. Tip 1 DM, karaciğer ve böbrek yetersizliği ile gebelik gibi durumlarda kontrendikedir.

Dipeptidil Peptidaz-4(DPP-4) İnhibitörleri

DPP-4 enzimini inhibe ederek etki eden bu gruptaki ilaçlar inkretin miktarının artmasına sebep olup en önemli çeşitleri arasında sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin yer alır. En önemli yan etkiler arasında anjioödem, ürtiker, akut pankreatit yer alır. Pankreatit geçirenler veya ailede pankreas kanseri öyküsü olanlarda kontrendikedir.

Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Analogları

Etkisini pankreas beta hücresinden glukozu bağımlı insülin salgılanmasını artırarak göstermekte olup en önemli tipleri arasında eksenatid ve liraglutid yer alır. Hastaya kilo kaybı yönünde etki etmesi özellikle obez Tip 2 DM'ler için avantajdır. Bulantı, kusma, daire gibi gastrointestinal semptomlar ve akut pankreatit yan etkileri arasında yer alır. Pankreatit geçirenler ile soy geçmişinde pankreas ve medüller tiroid kanseri olanlarda mutlak kontrendikedir.

Sodium Glucose Linked Co-transporter-2 (SGLT-2) İnhibitörleri

Böbrekte glukoz reabsorpsiyonunu bloke edip glukozüriyi artırarak etki eder. En önemli çeşitleri arasında empaglifozin ve dapagliflozin yer alır. Genitoüriner sistem enfeksiyonları, poliüri ve dehidratasyon sık görülen yan etkileridir. Diyabetik ketoasidoz, ileri düzeyde renal yetmezlik ve karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir(12).

1.9.2. İnsülin

İnsülin glukozun hücre içine girişini artırma, hepatik glukoz çıkışını azaltma, glikojen deposunu artırma, hepatik ve kas ve yağ dokusu gibi periferik insülin duyarlılığını artırma şeklinde etkisini gösterir. İnsülin absorpsiyonu ise kullanılan

yere göre değişir. Emilim hızları en çok abdomende olup sırası ile onu kol, uyluk ve kalça takip eder. İnsülin tedavisi, Tip 1 diyabette ve oral antidiyabetiklere cevapsızlık ya da glukotoksitenin ortadan kaldırılması ve optimal glukoz kontrolü için tip 2 diyabette verilmelidir (Tablo 7). Diyabette insülin eksikliğinin tedavisi sadece hiperglisemiye değil ketoasidoz ve trigiserit yüksekliği gibi metabolik bozuklukları da düzeltir. Emilimin süresini lipohipertrofi, atrofi, egzersiz, sistemik ateş veya enjeksiyon bölgesine masaj gibi nedenler etkiler.

Tablo 7: İnsülin endikasyonları

Tip 1 DM	Oral antidiyabetik tedavi ile irregüle Tip 2 diyabetes mellitus
Başlangıçta yavaş seyirli yetişkinin otoimmün diyabetliler	Kilo kaybı, trigliserit yüksekliği ve ketozis gibi insülin eksikliği düşündürülen bulgular
İnsülin dışı diyabetik ilaçlarla hedeflenen glisemik kontrolün sağlanamaması	Hiperglisemik aciller
Akut miyokard infarktüsü	Akut veya ateşli sistemik hastalıklar
Cerrahi operasyonlar	Hamilelik ve emzirme
İleri derecede karaciğer ve böbrek yetersizliği	Pankreatektomi, kronik pankreatit Pankreasta yetmezlik
Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı	Oral antidiyabetik ilaçlara karşı alerji öyküsü
Yaşam tarzı değişikliği ile kontrol altına alınamayan Gestasyonel DM	

Genel olarak U-100 insülinler kullanılmakla beraber insülin gereksinimi yüksek olan hastalar için U-200 ve U-300 gibi bazı konsantre formları bulunmaktadır. İnsülin etki tiplerine göre hızlı etkili, çok hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili, uzun etkili ve çok uzun etkili insülinler diye sınıflandırılır. (Tablo 8). İnsülin tedavisinde amaç açlık ve tokluk insülin gereksinimini karşılamaktır. Prandiyal (tokluk) insülin gereksinimi için kısa, hızlı ve çok hızlı etkili insülinler mevcuttur. Bazal insülin gereksinimi (açlık) için ise orta, uzun ve çok uzun etkili insülinler bulunur. İnsülinler plasentadan geçemedikleri için lispro, aspart ve detemir gibi insülinler gebelikte kullanılır. Genel olarak insülinler cilt altına enjekte edilmekle beraber intramüsküler, intravenöz, inhaler ve pompa kullanım yolları bazı insülinler için mevcuttur. Hızlı/kısa etkili insülinler subkütan, intravenöz infüzyon ve intramüsküler şeklinde uygulanabilir. Orta/uzun etkili insülinlerin intravenöz kullanımı ise uygun değildir (13).

Günlük insülin gereksinimi, başlangıçta vücut ağırlığına göre hesaplanır. Genel olarak gerekli insülin dozları tip 1 diyabet için 0.4-1.0 IU/kg/gün, tip 2 diyabet için ise 0.3-1.2 IU/kg/gün şeklinde olmakla beraber başlangıç tedavisi normal kilolu hastalarda egzersiz durumuna göre değişmekle 0,3-0,4 IU/kg/gün ve obez olan bireylerde egzersiz durumuna göre değişmekle 0,5-0,8 IU/kg/gün şeklinde planlanır. Yine özel durumlardan kronik böbrek yetmezliğinde total dozdan 0,2 IU/kg/gün eksik, hipoglisemi riski olanda total dozdan 0,1IU/kg/gün eksik ve fazla yemek yiyenlerde total dozdan 0,1 IU/kg/gün fazla olmalıdır. Bazal-bolus insülin uygulamasında, günlük gereksinimin yaklaşık yarısı bazal, geri kalan yarısı ise bolus olarak verilir. Daha önce insülin kullanmamış diyabetik hastalarda, bazal insülin gereksinimi 0.1-0.2 IU/kg/gün dozunda uygulamaya başlanır. İnsülin injeksiyon zamanı insülinin tipine ve hastaya göre değişir. Hızlı etkili insülinler yemekten 5-15 dakika önce, kısa etkili ise yemekten 30 dakika önce uygulanmaktadır.

Tablo 8: İnsülin tipleri ve etki profilleri

İnsülin tipi	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Çok Hızlı Aspart	16-20 dakika	1.5-2.2 saat	5 saat
Çok Hızlı Lispro	20 dakika	2-2.9 saat	5 saat
Lispro U100 & U200	15-30 dakika	30 - 90 dakika	3 - 5 saat
Glulisin	15 - 30 dakika	30 - 60 dakika	4 saat
Aspart	15 dakika	1 - 3 saat	3 - 5 saat
Regüler U100	30 - 60 dakika	2 - 4 saat	5 - 8 saat
NPH	1 - 2 saat	4 - 10 saat	>14 saat
Detemir	3 - 4 saat	6 - 8 saat	20 - 24 saat
Glargin U100	90 dakika	Pik yok	24 saat
Glargin U300	90 dakika	Pik yok	<36 saat
Degludec U100 & U200	30 - 60 dakika	Pik yok	<42 saat
NPA/Asp 70/30	6 - 12 dakika	1 - 4 saat	18 - 24 saat
NPL/Lis 75/25	15 - 30 dakika	30 - 150 dakika	14 - 24 saat
NPL/Lis 50/50	15 - 30 dakika	30 - 180 dakika	14 - 24 saat
NPA/Asp 50/50	15 - 30 dakika	30 - 180 dakika	14 - 24 saat
NPA/Asp 30/70	10 - 20 dakika	1.6 - 3.2 saat	14 - 24 saat
Deg/Asp 70/30	14 - 72 dakika	2 - 3 saat	>24 saat

Bazal insülin desteği, çoğunlukla günde bir kez verilsede bazen günde 2 defa kullanımları da mevcut olup insülin dozu 0.2-0.5 IU/kg şeklindedir. Tip 2 DM'de eğer OAD ile yeterince regülasyon sağlanamıyor ise öncelikli olarak ilk planda bazal insülin tedavisi tercih edilmelidir. Bu durumda uzun etkili olan glarjin ve detemir önerilir. İnsülin dozunun üç günde bir kan şekeri ölçümüne göre ayarlanır. Kombinasyon Tedavisi ise bazal insülin tedavisi ile takip edilen ve postprandial hiperglisemi olanlarda gerekirse tüm öğünlerde kısa etkili insülin veya glinid grubu ilave edilebilir. Eğer OAD ile kombine edilen bazal insülin kullanımından 3 ay geçtikten sonra HbA1c %7.5 üstü ise bazal bolus veya mix insülin uygulanmasına geçilebilir. Karışım insülin ya da bazal bolus insülin kullanılanlara OAD'lerden insülin salgılatıcılar verilmemelidir. Yine bazal insülin tedavisinin yetersiz olduğu durumlarda orta/uzun etkili ile hızlı/kısa etkili insülinlerden karışım insülin günde 2 defa uygulanır. Eğer hastada hazır karışım kullanılacaksa 0.2-0.4 İÜ/kg miktarında ve günde iki doz şeklinde olmalı, total dozun %50-60'ı sabah yemeğinden önce, %40-50'si akşam yemeğinden önce verilmelidir. Hasta her kontrole geldiğinde hipoglisemi atakları ve kilo alıp almadığı yönünden değerlendirilmelidir. Her hangi bir nedenle bazal-bolus tedavi verilemeyecek hastalar için günde 3 defa mix insülin verilebilir.

Bazal insülin tedavisinin yeterli olmadığı tip 2 diyabetli hastalarda günde bir defa sıklıkla en yoğun öğün öncesinde bolus insülin dozu eklenmesi ile bazal plus, bu yetmediği takdirde sırası ile 2. ve 3. bolus dozları eklenerek kademeli olarak bazal bolusa geçilebilir. Açlık ve 1.saat PG hedeflerine göre önerilen insülin tedavi düzenlenir. Bu tedavide bazal insülin ile açlık glisemiyi, bolus insülinlerle ise tokluk glisemiyi dengelenmeye çalışılır. Bu kişiler mutlaka hipoglisemi semptomları ve kilo alımı açısından yakın takip edilmelidir. Hipoglisemi kliniğinin öğretilmesi, önlenmesi için gerekenler ve tedavisinin nasıl yapılacağı konusunda eğitim verilmelidir. Bazal insülinin yanında GLP-1 agonisti kullanımı planlanan hastalara hazır kalem şeklindeki tedavi seçilip günde bir defa uygulanır. Doz ayarlaması açlık kan şekeri değerlerine göre bazal insülin dozu ayarlanmalıdır (14).

İnsülinin tedavide kullanımı sırasında hipoglisemi, lipohipertrofi, atrofi, ödem, immünojenisite, masif hepatomegali ve kanama gibi yan etkiler görülebilir. Özellikle en ciddi yan etkisi olan hipoglisemiyi erken zamanda tanımak büyük önem taşır. Hipoglisemi tanısı için semptomların olması, kan şekerinin 50'nin altında olması ve dextroz verilince semptomların düzelmesi kriterlerini karşılaması gerekir.

İnsülin uygulama yöntemlerinden en çok tercih edilen kalem uygulaması olup pratik, güvenli ve doğru uygulama olanağı sağlar. Diğer uygulama yöntemleri

ise enjektör, pompa ve inhaler uygulamalardır. Kullanılmamış insülin flakon ve kartuşları için saklama koşulları son kullanma tarihine kadar +2 ile +8 derece arasında buzdolabında korunabilir. Açılmış kartuş ve flakonlar için saklama koşulları ise oda sıcaklığında 30 güne kadar kullanılması uygundur. ACE inhibitörü, alkol, anabolik steroid, salisilat ve süfomamidler insülin etkisini artırarak hipoglisemiye, asetolazamid, danazol, dilitiazem, epinefrin ve tiroid hormonları ise insülin etkisini azaltarak hiperglisemiye neden olabilir. Bundan dolayı bu ilaçlarla birlikte insülin kullanıldığında doz ayarlaması yapılmalıdır.

2. GEBELİK VE DM

Diyabetes mellitus, gebelikte en sık karşılaşılan hastalıkların başında gelir. Hastalara prekonsepsiyonel dönemde iyi bir diyet önerilmesine rağmen, çoğu hastada tanı ilk kez gebelik sırasında konur (15).

Gebelik, normal seyrinde geçici insülin direncine neden olur. İnsülin direnci gebeliğin ortalarında aşık hale gelir ve bu süreç doğuma kadar artarak devam eder. İnsülin direnci gelişimine annede yağ dokusunun artması ve plasentada sentezlenen antiinsülin hormonlar neden olmaktadır. Normal bir kişide β hücreleri, insülin direncinin oluşumunu engelleyecek şekilde insülin sekresyonu yaparlar. İnsülin direncinin bulguları gebelikte postprandiyal plazma glukoz değerinde artış, ketogenezde artma ve hiperlipidemi şeklinde karşımıza çıkar. Gebelikte diyabet karşımıza gestasyonel DM (GDM) ve pregestasyonel DM olmak üzere iki şekilde çıkabilir (16).

Pregestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelikten önce DM tanısı alan veya gebelikte diyabet tanı kriterlerini karşılayacak düzeyde olan hastalardaki kan şekeri yüksekliğine pregestasyonel DM denir. İnsülinin kullanıma girmesi ve sıkı kontroller DM'li hastaların gebe kalmasına olanak sağlar. Sıkı kan şekeri kontrolü ile gebelikteki maternal ve fetal riskler azaltılabilir. Tip 1 diyabetli annelerin çocuklarında tip 1 diyabet riski %2 iken tip 2 diyabetli annelerin çocuklarında % 25 civarında tip 2 diyabet riski ortaya çıkmaktadır.

Gebelikte DM'nin prognozunu hastanın yaşı, komorbidite durumu, gebelik öncesi DM regülasyon durumu, DM komplikasyon olup olmaması ile hastanın diyet ve ilaç uyumu belirler. Pregestasyonel diyabetlide gebelik planlı olmalı ve multidisipliner bir ekip tarafından, prekonsepsiyonel dönemden başlanarak gebeliğin tamamında, doğumda ve postnatal dönemde sıkı bir şekilde takip edilmelidir. DM'li gebelerin ve fetüsün sağlıklı bir şekilde takibi için

pregestasyonel dönemden başlanarak kan şekeri kontrolü, folat desteği, diyabet komplikasyonlarının taraması, eğer komplikasyon mevcutsa bunların tedavisi, sigara ile teratojenik ilaçların kesilmesi veya değiştirilmesi ve anne adayının eğitilmesi fayda sağlayacaktır. DM'li bir hastada gebelik planlandığında kan sayımı, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon testleri, TORCH markırları, hepatit markırları, TSH, B12, folat ve kan grubu testleri kontrol edilmelidir (17).

Gebelik düşünen diyabetli kadınlarda hedef A1C prekonsepsiyon döneminde % 6.0 altı olmalı, eğer bu hedefe yakalanamıyorsa %6.5 altındaki düzeyler sağlanmalıdır (18). Diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlardan bazıları gebeliğin erken döneminde, bazıları ise uzun dönemde meydana gelir (19).

Günümüzde obezite ve tip 2 diabetes mellitus prevalansının artmasından dolayı gebelikte hem pregestasyonel DM hem de GDM artmıştır. Gebelik planlayan tüm kadınlarda prekonsepsiyonel dönemden itibaren risk durumuna ve açlık plazma glukozuna bakılmalıdır. Diyabeti olmayan bütün gebelerde, ilk prenatal kontrolden itibaren DM açısından değerlendirilip APG ölçümü yapılmalıdır. Birinci trimesterde yapılan ilk ölçümde APG 126 mg/dl'nin üstü olan gebelerde bir sonraki gün yapılan APG, OGTT veya Hemogloblin A1C bakılmalıdır. Gebeliğin ilk zamanlarında yapılan değerlendirmede eğer APG 100-125 mg/dl bulunursa OGTT veya A1C testlerinden biri yapılarak değerlendirmesi normal kişilerdeki gibi olmalıdır. Yapılan testlerde OGTT 2.saat PG 200 mg/dl ve üstü veya A1C %6.5 ve üstü ise hastaya pregestasyonel DM teşhisi konulur. OGTT 2.saat PG 140-199 mg/dl ya da A1C %5.7-6.4 ise pregestasyonel prediyabet tanısı konup hasta diyabetli gebe gibi değerlendirilmelidir. Eğer OGTT ya da A1C testi normal olarak bulunursa bir sonraki trimesterde standart GDM taraması yapılır.

Eğer gebeliğin başlangıcında hastada diyabet semptomları varsa gebelerde rastgele ölçülen kan şekeri 200 mg/dl üzerinde ise hasta pregestasyonel diyabet diye kabul edilip tedaviye hemen başlanması gerekir (20).

2.1.1. Gebelik döneminde DM'li hastanın takibi

DM dışı normal gebelerde ortalama PG değeri açlıkta 60 mg/dl ve toklukta ise 130 mg/dl düzeyinde seyrederek. Gebeliğe bağlı hemodinamik değişikliklere hiperglisemi eklenirse diyabet komplikasyonları ortaya çıkması kolaylaşabilir. Bütün pregestasyonel DM hastalarında gebelik başlangıcında komplikasyon yönünden araştırılmalı ve nefropati ile retinopati açısından her trimesterde yakın takip edilmelidir. Gebelik boyunca sürekli glisemik kontrol sağlanmalı, en az haftada 3 gün açlık ve birinci saat tokluk kendi kendine kan glukoz izlemi önerilmektedir. A1C hedefi gebeliğin erken döneminde %6 altı, ancak hipoglisemi riski yüksek olanlarda %7 altı sağlanmalıdır (Tablo 9).

Tablo 9: Diyabetik gebe kan şekeri hedef değerleri

	Diyet ile takipli DM gebe	İnsülin tedavisi alan gebe
Hemoglobin A1C	<%6-6.5	<%6-6.5
Açlık kan şekeri	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.saat tokluk kan şekeri	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2. saat tokluk kan şekeri	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

Medikal tedavi endikasyon dahilinde açlık ve postprandiyal kan şekeri düzeylerine göre ayarlanır. İnsülin rejimleri Tip 1 diyabetlilerde çoklu doz insülin ya da insülin pompası, tip 2 diyabetlilerde ise bazal insülin veya çoklu doz insülin tedavisi şeklinde olabilir. Gebelikte kolay hipoglisemi gelişmesi veya komplikasyonların daha kolay gelişmesi nedeni ile diyabetle ilgili değerlerin sık monitorizasyonu gerekir. Tip 1 DM'de bazal bolus insülin tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda insülin pompası tedavisi uygulanabilir. Eğer hasta insülin pompası kullanmaya başlarsa gebelik sürecince bu tedavi uygulanmalıdır. Gebeliğin ilk trimesterında insülin ihtiyacı daha az olmakla birlikte 2. trimesterden ve sonrasında insülin ihtiyacı artış gösterirerek 0.8-1.0 IU/kg/gün doğuma yakın zamanda ise 1.5 IU/kg/gün dozuna kadar gerekebilir. Çoklu insülin planlaması ise bazal %40-50, bolus ise %50-60'ı olacak şekilde ayarlanmalıdır. Gebelikte kullanılan insülinler B kategorisinde olup bunlar detemir, NPH, kısa etkili kristalize, lispro ve aspart insülinlerdir (Tablo 10).

Tablo 10: Diyabetik gebe plazma glukozlarına göre insülin dozları

Açlık PG	1.saat PG	İnsülin tedavi şekli	İnsülin Doz miktarı
95-120	<140	Gece yatarken tek doz(bazal)	0.1-0.15
>105	120-160	Günde 2 doz (bazal)	0.3-0.4
>120	>180	Çoklu doz insülin (bazal bolus)	0.5

DM'li gebenin takibinde fetal monitörizasyonda multidisipliner bir ekip pregestasyonel DM'li hastayı ve fetüsü yakından takip etmelidir. Gebelikte fetal konjenital anomalilerin taraması için üçlü tarama testi, 18. haftada fetal anatomik tarama için ultrasonografi (USG) ve gebeliğin 20-22. haftalarında fetal ekokardiyografi planlanması gerekmektedir. Üçüncü trimesterde USG ve nonstres test (NST) ile yakın takip edilmelidir. Gebelikte fetal takibin sıklığını diyabetin kontrol durumuna ve diyabetik komplikasyon varlığına göre belirlenir. Takiplerde başlangıçtaki fetal değerlendirmelerde sıkıntı yok ise izlemlerin

aralıkları artırılabilir.

2.1.2. DM'li gebenin doğum sırasında ve postpartum dönemde yaklaşım

Pregestasyonel DM'li gebede doğumun zamanı ve tipini önceki doğum şekli, glisemi kontrolü, ek hastalık varlığı, diyabetik komplikasyon durumu, uterusun durumu, makrozomi durumu ve fetal anomali olup olmadığına göre belirlenir. Eğer hastada her şey yolunda ve iyi glisemik kontrol var ise doğum 39. haftada veya termde planlanır. Pregestasyonel DM'de glisemik kontrolün kötü olması, annede kontrolsüz hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, sezaryen öyküsü ve fetal iyilik halinin bozukluğu varsa doğum 39. haftadan önce yapılabilir. Gebe cilt altı insülin infüzyon pompası (SCIİ) kullanıyorsa travay sürecinde infüzyon kalça veya uyluktan bazal insülin verilir. Bazal insülin dozu doğum sırasında kan şekeri 80 altı ise mg/dl olursa azaltılmalı, kan şekeri 120 mg/dl üstü ise kullanılan subkütan insülinin yeterli olmadığı düşünülür ve pompa kapatılarak intravenöz glukoz ve insülin infüzyonuna geçilip saatlik plazma glukoz takipleri ile monitörize edilmelidir. Takiplerinde kan şekeri 110 mg/dl altında olacak şekilde insülin ve glukoz infüzyonları ayarlanır. Doğum sonrası insülin dozları azalacağından gebelik öncesi kullanılan insülin dozlarına geçilir. Laktasyonun döneminde günlük enerji ve karbonhidrat ihtiyacında artışa neden olmasından dolayı 450 kkal/gün ek enerji alması önerilir. Karbonhidrat miktarı ise günlük 50 gram artırılmalıdır. Gebelik öncesi OAD kullanan ve laktasyon döneminde insülin kullanmak istemeyen hastalarda OAD gerekiyorsa metformin verilir emzirme ile arası süre 4 saat olması gerekmektedir.

2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus(GDM)

Gebelikten önce diyabeti olmayan bir hastada gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan diyabettir. Tüm gebeliklerin içinde GDM oranı %7 olup oran %1 ile %14 arasında değişebilmektedir (21). Gestasyonel diyabet gelişen kadınlarda, gebelikten yaklaşık 25 yıl sonra diyabet gelişme riskinin %70 civarında olduğu bildirilmektedir.

Gestasyonel DM'de, 35 yaş ve üzeri gebelik, gestasyonel diyabet öyküsü, prediyabet öyküsü, birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet varlığı, daha önceki gebelikde makrozomi öyküsü, daha önceki gebeliklerde polihidramnios öyküsü, önceki gebelikte 20 kg ve üstü ağırlık artışı hikayesi, gebelik öncesi Beden kitle indeksi (BKİ) 25 kg/m² üstü, metabolik sendrom, steroid kullanımı, hipertansiyon ve annenin 4 kg ve üzeri doğum ağırlığı olması risk faktörleri arasında yer alır (22).

2.2.1. Gestasyonel diabetes mellitus taraması

Genel olarak gebeliğin erken döneminde DM bulunmayan gebelerin tamamına gebeliğin 24-28. haftalarında tarama önerilmektedir. GDM taramasında kullanılan yöntemler ile ilgili hala bir görüş birliği yoktur. Tek aşamalı taramada İki aşamalı taramaya göre daha çok diyabet tanısı konmasına karşılık hem maternal hem de perinatal komplikasyonlarla ilgili aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gestasyonel diyabet (GDM) fetüse, anneye ve gebeliğin kendisine olumsuz yönden etkilemektedir. Gebelik sırasında yapılan tarama ile annede meydana gelen kan şekeri yüksekliği zamanında tespit edilir ve bu sayede glikoz toksisitesinin fetuse etkilerinin önüne geçmek için gereken tedbirler alınır.

Oral glukoz tolerans testi (OGTT) gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılan oral şeker alımı ile yapılan bir testtir. Gestasyonel DM tanısında tek aşamalı veya iki aşamalı OGTT yapılabilmektedir.

İki aşamalı tanı yaklaşımında öncelikle 50 gram glukozlu tarama testi için günün herhangi bir saatinde 50 gram glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra bakılan kan şekerinde ölçülen değer 140 üzeri şüpheli olup 100 gram OGTT yapılması endikasyonudur. Eğer kan şekeri 180 üzeri direk GDM tanısı konur. İkinci aşama gerektiğinde yani 100 gram glukoz ile yapılan OGTT testinde ise 50 gram OGTT değeri sınırdan olanlara yapılmakta olup açlık, birinci, ikinci ve üçüncü saat olmak üzere toplam dört değere bakılır; bu değerlerden 2 tanesi yüksek ise GDM tanısı konmaktadır.

Tek aşamalı OGTT testi ise 75 gram glukoz ile OGTT sabah aç karnına yapılmakta olup açlık, birinci ve ikinci saatteki değerlere bakılır. Eğer 1 değer yüksese GDM tanısı konur. (Tablo 11) (23,24).

Tablo 11: Gestasyonel DM tanı kriterleri					
		Açlık	1.saat	2.saat	3.saat
İki aşamalı test					
	1.aşama 50 gr OGTT	-	≥140	-	-
	2.aşama 100 gr OGTT	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek aşamalı test					
	75 gr OGTT	≥92	≥180	≥153	-

Sınırdaki Gestasyonel Diyabetes Mellitus ise 50 gram OGTT testi yüksek çıkıp 100 gram OGTT test sonuçları normal sınırlarda olanlara denmekte olup; normal gebelere kıyaslandığında maternal ve obstetrik yönden daha fazla risk altında olduğu tespit edilmiştir (25).

GDM olan hastada gebelik sonrası tarama doğum gerçekleştiğinden sonra 4-12. haftalar arasında 75 gram glukoz ile standart OGTT yapılmalı ve normal değerlere göre yorumlanması yapılmalıdır. GDM öyküsü olanlarda ömür boyu 3 yılda bir diyabet taraması gerekmektedir. Daha önce GDM hikayesi olanlarda kalıcı tip 2 diyabet riski normal popülasyona göre yüksek seyretmektedir. Bunlarda ömür boyu yaşam tarzına ve beslenmesine dikkatli olunmalı ve medikal tedavi açısından sürekli değerlendirilmelidir (26).

Gestasyonel diyabetin izleminde tanısı konulan gebelere, hızlı bir şekilde gebeliğin maternal ve fetal riskleri ve takibi açısından eğitim verilmeli, beslenme uzmanı tarafından diyet önerilmelidir. Gestasyonel diyabeti olan tüm gebelere normal DM'de olduğu gibi evde kendi kendine kan şekeri ölçümü eğitimi verilmelidir. GDM ve PGDM tanılı hastalarda hedef glisemik değerler aynıdır. GDM takibinde açlık kan şekeri ve birinci saat kan şekeri değerleri önemlidir.

2.2.2. Tedavi

Gebelikte DM tedavisi esas olarak diyet, eğitim, egzersiz ve lüzum halinde insülin basamaklarından oluşur. Tedaviye tam bir uyum sayesinde hipertansiyon ve preeklampsi maternal komplikasyonların sıklığı ile fetal komplikasyon gelişiminin azaldığı gösterilmiştir. Tedavinin en önemli basamaklarından birisi eğitim verilmesidir. Bu hastalar hastalığın kendi ve bebeği hakkındaki etkileri için mutlaka eğitim almalıdır. Evde kan glukoz ölçümü, diyet, egzersiz ve ilaç kullanımları hakkında bilgileri içeren eğitimleri kapsmalıdır. Gestasyonel diyabet tedavisinde en önemli basamaklardan biri de yaşam tarzı değişikliğidir. Beslenmenin şekli, gebenin ağırlığı, hedef kilo değeri, fiziksel durumu ve fetüs gereksinimleri dikkate alınarak planlanmalıdır. Gebelikteki diyet ve kan şekeri düzeyi kontrolü ile ilgili tedavi PGDM'deki gibi takip edilir. GDM'de hastaların sadece diyet ve egzersizle %80'den fazlasında hedef kan şekeri değerleri yakalanır. Kan şekeri kontrol altında iken tekrar yükselirse veya hedef değerlere iki hafta içinde ulaşamazsa insülin tedavisi planlanmalıdır. Gestasyonel diyabetli hastada insülin gereksinimi PGDM'li hastalardan çoğunlukla daha azdır. İnsülin total ihtiyacı 0.1-0.5 IU/kg/gün aralığındadır. Hastaların büyük kısmında bazal insülinle başlanır, gerekli endikasyonlarda preprandiyal insülin eklenerek çoklu doz bazal bolusa geçilebilir.

Gebelikte insülin başlama endikasyonları açlık kan şekerinin 95 mg/dl'nin üzerinde olması, birinci saat kan şekeri 140 mg/dl üzerinde olması veya ikinci saat kan şekerinin 120 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır. Tedavinin takibinde ana öğünlerin öncesinde açlık ve birinci saat tokluk kan şekeri ile yatarken yapılan gece ölçümleri haftada ise en az üç gün kan şekeri takibi yapılmalıdır (Tablo 12) (27).

Tablo 12: Diyabetik gebede hedefler			
	Hedef	Gebelikte insülin kullanmayan	Gebelikte insülin kullanan
Hemoglobin A1C	≤%7	<%6-6.5	<%6-6.5
Açlık plazma glukozu	80-130 mg/d	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.saat plazma glukozu	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2.saat plazma glukozu	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

Beslenme tedavisinde amaç hastanın mümkünse diyabet sürecini insülin kullanmadan sürdürmek, eğer mutlak insülin gerekiyorsa en az insülin dozunu sağlamaktır. Bundan dolayı nutrisyon düzenlenmesi diyetisyen tarafından yapılmalıdır. Beslenme tedavisindeki hedeflerimizcannenin beden kitle indeksine göre uygun düzeyde kilo alımı, anne ile fetüsün ihtiyacı olan besin desteğinin sağlanması ve kan şekerinin regülasyonudur. Gebelikte beden kitle indeksi (BKİ) 19.8 kg/m² altında olan zayıf olanlarda gebelerde günlük 35-40 Kcal/kg/gün kalori alımı, BKİ 19.8-29.9 kg/m² arası olan normal kilolu gebelerde 30-32 Kcal/kg/gün kalori alımı ve BKİ 30 kg/m² üstü olan fazla kilolu gebelerde ise 24-25 Kcal/kg/gün kalori alımı önerilmektedir. Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olmak üzere diyet düzenlenir. Sık sık ve küçük porsiyonlarda yemek yeme sayesinde tokluk sonrası olan glukoz piklerinde azalma sağlar. Ayrıca bu diyet şekli daha iyi bir doyumluk sağlar. (75). Bir gebenin gebeliği boyunca alacağı kilo her gebe için aynı değildir ve daha ziyade gebelikten önceki kilosuna göre değişir. VKİ >29 kg/m²olan obez gebelerde sadece 7 kg kilo alımı önerilir iken, VKİ <19.8 kg/m² olan düşük kilo gebelerde ise 18 kg'a kadar kilo alması önerilir (76). Makrobesin olarak tüketilen diyetin içeriği ise %50-60 gibi bir oranda karbonhidrat, %10-20 gibi bir oranda protein ve %25-30 gibi bir oranda yağ olarak ayarlanmalıdır. Bununla beraber gebelerin demir, folik asit, kalsiyum ve D vitamini gibi mikro besin desteği verilmelidir (28).

Diyabetik gebelerde kasta artışa neden olan aktiviteler, insülin direncinde azalma ve glisemik kontrolü sağlar. Bunun için egzersiz yapmaya engel olabilecek bir durum yok ise orta düzeyde aktivite içeren egzersizler önerilmektedir. Egzersiz şekli aerobik egzersiz şeklinde olup yürüyüş, bisiklet sürme, jogging ve yüzme gibi aktiviteler içerebilir. Egzersiz haftada 5-7 gün ve günde 30 dakika olmalıdır (29,30).

GDM'nin tedavisinde yaşam tarzı değişikliğine rağmen kan şekerlerinde düzelme olmuyorsa tek güvenli tedavi yöntemi insülin tedavisidir. Yaşam tarzı değişikliği ile GDM'li hastaların çoğunda başarı sağlanır. Yalnız %20'lik kısımda insülin gereksinimi ortaya çıkar. Diyet ve fiziksel aktiviteye rağmen açlık kan şekeri 105mg/dl üzerinde ise hastaya insülin başlamak gerekir (31,32). Uzun etkili insülinlerden detemir insülin ve hızlı etkililerden lispro insülin gebelikte güvenli olarak kullanılmaktadır (33-35)

2.2.3. Doğum sonrası yaklaşım

Gestasyonel diyabeti olan hastalarda doğum sonrası yakın kan şekeri takibi yapılmalı ve postpartum 12. haftada 75 g glukozlu standart OGTT ile tarama yapılması tavsiye edilmektedir. GDM'li hastalarda ileride tip 2 diyabetin ortaya çıkma riski artmaktadır. Öncesinde GDM öyküsü olan ve yapılan testlerinde A1C %5.7 üstü bulunan kadınların DM'e progresyonu azaltmak için öncelikle yaşam tarzı değişimi ile takip edilmelidir. Eğer buna rağmen yükseklik saptanırsa metformin tedaviye eklenmeli ve laktasyon durumunda ise metformin alımı ile emzirme arası 3-4 saat ara verilmelidir. GDM öyküsü olan ve tekrar gebelik düşünenlerde prekonsepsiyonel dönemde mutlaka detaylı değerlendirilmelidir.

3. DİYABETİK GEBE KOMPLİKASYONLARI

Diyabetik gebelerin tanısının geç konması, kontrolsüz olması veya araya giren herhangi bir patoloji olmasından dolayı maternal, fetal ve neonatal komplikasyonları meydana gelebilir (Tablo 13).

Tablo 13: Diyabetik gebe komplikasyonları.

Maternal Sorunlar	Fetal Sorunlar	Neonatal Sorunlar
DM komplikasyonlarında artma	Kardiyak anomali	Doğum travması
Tekrarlayan hipoglisemi	Kas iskelet anomalileri	Hipoglisemi
DKA ve komplikasyonları	Damak/dudak yarığı	Seksiyo/komplikasyonlar
Sık üriner infeksiyon	Gastrointestinal(GİS) anomaliler	Respiratuar distres sendromu (RDS)
Polihidramios	Santral sinir sistemi anomalileri	Erken doğum risk
Preeklampsi	Üriner sistem anomalileri	Hiperbilirubinemi
Spontan abortus	Makrozomi	Polisitemi
	İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)	Hipokalsemi/hipomagnezemi
	İntrauterin exitus	Obezite, tip 2 diyabet
		Hipertrofik kardiyomyopati

3.1. Diyabetin Obstetrik Komplikasyonları

İnsülinin bulunması, obstetrik alandaki gelişmeler ve yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler nedeni ile diyabetik gebelerdeki perinatal mortalitede yaklaşık 30 kat gibi bir azalmayı sağlamıştır. Hedef glisemik değerler giderek azalmıştır. Bu alanlardaki ilerlemelere rağmen diyabetik gebelerdeki perinatal mortalite oranları normal gebelere göre daha fazla olarak karşımıza çıkmaktadır (36,37). Diyabetik gebelerde takip gebelik öncesinden başlayıp gebelik süresince ve doğum sırasında sıkı bir şekilde yapıldığında komplikasyon gelişme oranları düşük seviyeye kadar inebilir. Pregestasyonel DM olan gebelerde konjenital malformasyonlar, daha fazla görülmekte olup perikonsepsiyonel hipergliseminin seviyesi ile direkt ilişkisi saptanmıştır. Konjenital anomali sıklığı, tip 1 diyabetik gebelerde %2.9-7.5 olup tip 2 Diyabetik gebelerde ise %2.1-12.3 civarında olmaktadır. Hiperglisemik diyabetik gebelerde spontan abortus oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). İntrauterin Exitus, DM tanısı olan gebelerde nedeni bilinmeyen ölümler daha sık karşımıza çıkar. Bunu önlemenin yolu gebelik öncesi ve gebelik sırasında sıkı kan şekeri kontrolü sağlanmasıdır (51,52). İntrahepatik kolesta gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan gebeliğe bağlı en sık karaciğer hastalığıdır. Genellikle karşımıza kaşıntı şikayeti ile gelir. Aynı zamanda GDM ve preeklampsi riskinde artışa neden olmaktadır (53).

3.1.1. Konjenital anomaliler

Konjenital anomaliler diyabetik gebeliklerdeki perinatal ölüm sebeplerinin en önemlisi olarak karşımıza çıkar (38,39). Gebeliğin 3-6 haftalar arası teratojenlere en duyarlı olduğu haftalar olup bu zaman diliminde iyi bir glisemik kontrol sağlanırsa fetal malformasyon oranları düşmektedir (40). Diyabetik gebelerde anomalilerin sıklıkları sırası ile kardiyak anomaliler, kas-iskelet sistemi anomalileri ve santral sinir sistemi anomalileri şeklinde olmaktadır. Eğer doğum öncesi dönemden başlanarak kan şekeri kontrolü iyi bir şekilde sağlanırsa major anomali oranı %1.2 oranına düşer. Fakat kontrolsüz olursa bu oran %11'lere kadar yükselmektedir (41-43). Yüksek HbA1c düzeylerinde konjenital malformasyon oranları daha yüksek görülmektedir (Tablo 14).

Tablo 14: A1C oranı ile konjenital malformasyon karşılaştırılması

Gebe HbA1c	Major Konjenital malformasyon Oranı
% 7.9 altı	% 3.2
% 8.9-9.9 arası	% 8.1
% 10 üstü	% 23.5

3.1.2. Preeklampsi

Preeklampsi önceden tansiyonu normal olan bir gebenin 20'inci haftasından sonra bakılan ölçümde sistolik kan basıncının 140 mmHg üzerinde ve/veya diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg üzerinde bulunması ile proteinürinin eşlik etmesidir. Günümüzde preeklampsi gelişmesinin nedenlerinden biri de insülin direncidir. Preeklampsi görülme oranı DM'si olan gebelerde normal gebelere göre 2-3 kat daha yüksektir. Diyabetin süresi, nefropati varlığı ve kronik hipertansiyon varlığı preeklampsi gelişme riskini artmaktadır. Gebelikte kan basıncı 135/85 altında olacak şekilde hedeflenmelidir. Antihipertansif tedavi olarak alfa metil dopa, nifedipin, labetalol, prazosin, klonidin ve diltiazem gibi ilaçlar daha güvenli olarak kullanılabilir. Preeklampsi riskini minimize etmek için 12. haftadan itibaren diyabetik gebelere kontrendikasyon yoksa 100-150 mg aspirin başlanmalıdır (44).

3.1.3. İntrauterin gelişme geriliği

2500 gr altında doğan bebeklere düşük doğum ağırlıklı bebek (IUGR) denmekte ve daha çok pregestasyonel DM tanılı gebelerde ortaya çıkmaktadır. Diyabete bağlı vasküler komplikasyonları olan gebelerde uteroplasental dolaşım yetmezliğine bağlı olarak daha fazla IUGR görülmektedir (45,46).

Prematür doğum 37'inci haftadan önce gerçekleşen doğumları ifade eder. Pregestasyonel DM prematürite açısından önemli bir risk faktörüdür. Doğum sırasında tokolitik ajan olarak magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokörleri tercih edilmeli. DM tanılı gebelerde eğer akciğer matürasyonu sağlamak için steroid tedavisi gerekiyor ise kan şekeri takibini sıkı bir şekilde yapılmalıdır (47).

3.1.4. Polihidroamniyoz

Oligohidramniyoz amnion fluid indeksin (AFI) 5 cm'den küçük olması, polihidroamniyoz ise AFI'nin 25 cm üstü olmasıdır. DM tanılı gebelerde glisemi kontrolü yoksa amnion mayi miktarında artmaktadır. Diyabetik gebelerde %10-20 gibi bir oranında polihidroamniyoz gelişmekte olup diyabetik olmayan gebelere göre risk 30 kat artmıştır (48).

3.1.5. Makrozomi

Diyabetik anne bebeklerinde fetal hiperinsülinemiye bağlı makrozomi daha çok karşılaşılmaktadır.

Özellikle insüline duyarlı yağ dokusu, kas dokusu, böbrek üstü bezi, karaciğer, pankreas, kalp ve timus gibi fetal yapılarda hipertrofi ve hiperplazi ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik gebelerde USG takiplerinde makrozomi gelişimi açısından fetal abdomen çevresine bakılabilmektedir. Makrozomi gelişim riski diyabetik olmayanlara göre DM'li gebelerde üç kat daha fazla ortaya çıkmaktadır. Tahmini doğum ağırlığı 4500 gr üzerinde ise gebeliği sezaryen ile sonlandırılmalıdır (49,50). Doğuma bağlı travmalar diyabetik hastalarda daha sık rastlanır. Özellikle makrozomi nedeni ile omuz distosisi ve brakial sinir hasarı gibi yaralanmalar daha sık ortaya çıkmaktadır.

3.2. Diyabetin Maternal Komplikasyonları

3.2.1. Hipoglisemi

Hipoglisemi özellikle insülin tedavisi alan diyabetik gebelerde daha sık ortaya çıkar. Özellikle gebeliğe bağlı aşırı kusmaların varlığında kalori alımındaki yetersizlik nedeni ile hipoglisemi görülme riskinde artış olmaktadır (54).

3.2.2. Diyabetik ketoasidoz (DKA)

DKA, gebe olmayanlara kıyasla diyabetik gebelerde daha düşük glukoz değerlerinde gözükmekte olup daha hızlı gelişir. Diyabetik gebenin kan şekeri 200 mg/dl üzerinde ve idrarda keton varsa DKA'dan şüphelenmeli, hasta hospitalize edilip kan parametrelerine bakılmalı. DKA'nın tedavisi ise gebelik dışı diyabetik hastalar ile aynı şekilde yapılmaktadır (31).

3.2.3. Retinopati

Retinopatinin gelişme süresi DM'nin süresi ile yakından ilişkilidir. Gebelik var olan diabetik retinopatiyi daha da ağırlaştırmaktadır. Bundan dolayı hastalar gebelik öncesinde ve ilk trimesterde retinopati açısından göz muayenesini mutlaka yaptırmalıdır. Bununla beraber diabetik retinopati doğum gerçekleşikten sonra büyük oranda gerilemektedir (55).

3.2.4. Nefropati

Mikroalbuminüri nefropatinin erken bulgularından biridir. Son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedeni DM'dir. Diyabetik nefropati gebeliğin seyri üzerine etki eden en önemli nedendir. Nefropati hipertansiyon ile birlikte olursa preeklampsi riskinde artış olmaktadır (56,57).

3.2.5. Nöropati

Nöropati diyabetin süresi ile orantılı olup mononöropati, simetrik polinöropati ile otonom nöropati olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır. Diyabetik gastropatide gebelikte bulantı ve kusma olmakla beraber bu durum kan şekeri regülasyonunu zorlaştırmaktadır (58).

3.2.6. Üriner Enfeksiyonlar

Gebelikte hormonal değişime sekonder gelişen idrar yollarında dilatasyon ve buna bağlı artan glukozüri bakterilerin üremesi için uygun besi yeri olarak işlev görür. Pyelonefrit ve asemptomatik bakteriüri bu sebeplerden daha sık ortaya çıkmaktadır (54).

3.3. Diabetin Neonatal Komplikasyonları

3.3.1. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

RDS oranı kan şekeri kontrollerinin daha iyi yapılabilmesine, fetal akciğer matürasyonunun sağlanmasına yardımcı tedavilerin gelişmesi ve erken doğumların azalmasına bağlı olarak giderek azalmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen DM'li annelerin bebeklerinde RDS 5-6 kat daha sıktır (59).

3.3.2. Hipoglisemi

Yenidoğanda kan glukoz değerinin 30 mg/dl'nin altında olması yenidoğanda hipoglisemi olarak tanımlanır. Diabetik annelerden doğan bebeklerinde doğumdan sonraki ilk saatlerinde %25-40 civarında hipoglisemi ortaya çıkabilmektedir. Hipoglisemik bebeklerde laterjik bir görünümde olup siyanoz,

apne, konvülsiyon, koma ve beyin hasarı oluşabileceği için bu bebekler sıkı takip edilmelidir (60,61).

3.3.3. Polisitemi

Yenidoğan bir bebekte hematokrik değerinin %65 üzerinde olması polistemi diye adlandırılmakta olup diyabetik anne bebeklerinin %10-40'ında görülmektedir. Patofizyolojisinde ise hiperglisemiden dolayı hipoksi ve hipoksiye sekonder eritropoetin üretiminde artışa bağlı geliştiği düşünülmektedir (61).

3.3.4. Hiperbilirübinemi

Diyabetik anneden doğan bebeklerde %25 düzeyinde yenidoğanın hiperbilirübinemisi görülebilmektedir. Erken doğum ve polisitemi olanlarda daha sık karşılaşılmaktadır. Genellikle şiddetli seyir göstermeyip tedaviye yanıtı iyi olup hidrasyon ve fototerapi ile düzelmektedir (62).

3.3.5. Hipokalsemi

Diyabetik anne bebeklerinde sık karşılaşılr. Eğer maternal glisemik kontrolü iyi ise bebekte daha az görülür (63).

3.3.6. Hipertrofik Kardiyomyopati

Genellikle kontrolsüz diabeti olan gebelerin fetüsleri makrozomik ise görülebilmektedir. Çoğunlukla doğumdan sonra altı ay içinde kaybolur (39).

KAYNAKÇA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl. 1):S17-S38.
2. *IDF (2017), Diabetes Atlas, 8th edition, International Diabetes Federation, Brussels.*
3. *NCD Risk Factor Collaboration (2016), "Worldwide Trends in Diabetes Since 1980: A Pooled Analysis of 751 Population-based Studies with 4.4 Million Participants", The Lancet, Vol. 387, pp. 1513-1530, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8).*
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee; American Diabetes Association Professional Practice Committee;
5. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90
6. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:226-37.
7. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World health organization: 2019. ISBN 978-92-4-51570-2
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

9. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
10. David M. Nathan, for the Diabetes Control and Complications Trial - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9-16. doi: 10.2337/dc13-2112.
11. Diyabet Diyetisyenliği Derneği. Diyabetin Önlenmesi ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Beslenme Tedavisi Rehberi -2014, Yayın No:1, İstanbul, 2014
12. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care*, 39, Suppl 1, Jan 2016: S1-112.
13. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE/ACE Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm 2016. *Endocr Pract.* 2016; 22: 84-113.
14. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(suppl 1):S1-S212.
15. Strehlow SL, Greenspoon JS, Janzen C, Palmer SM. (Çev: Koç A, Göldoğan EC). *Diabetes Mellitus ve Gebelik* In: Decherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, (Çev. Edit: Tıraş B). *Güncel Obstetrik ve Jinekoloji Tanı ve Tedavi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: 311-7.
16. Taylor R, Davison JM. Type 1 diabetes and pregnancy. *BMJ* 334: 742-745, 2007
17. Schwartz R, Grupposo PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994; 17: 640-8.
18. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.
19. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340: c1395.
20. Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. *Clin Biochem* 2004;37:780-4.
21. Edelman D, Olsen MK. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33: 62-9.
22. 2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016, *Diabetes Care*, 2016;39:supplement 1
23. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29:1-31. 24. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO, Geneva, 1999. WHO/NCD/NCS/99.2
25. Hong J, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline Gestational Diabetes Mellitus and Pregnancy Outcomes. *BioMed Central* 2008; 8:31.
26. Weissman A, Lowenstein L, Drugan A, et al. Effect of the 100-g oral glucose tolerance test on fetal acid-base balance. *Prenat Diag.* 2003;23, 281-3.
27. Carla J, Jeffrey S. *Diabetes Mellitus and Pregnancy*. In: Alan H. De Cherney, Lauren Nathan (eds). *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th. Ed. United States of America: Lange Medical Books/McGraw Hill Companies, 2003: 326
28. Morris SF, Wylie-Rosset J. Medical nutrition therapy: a key to diabetes management and prevention. *ClinDiab.* 2010;28(1): 12-18.
29. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *DiabetesCare* 1993; 16:54.
30. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan- Taber L, Albright AL, Braun B. American College of Sports Medicine. American Diabetes Association.

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

- Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: e147-67.
31. Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1256-61.
 32. Chatfield J. ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *American Fam Physician* 2001; 64(1): 169-70.
 33. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, Yegorov Y. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4227-49.
 34. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, Damm P, McCance DR. Detemir in Pregnancy Study Group. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(10):2012-7.
 35. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007; 114: 453-7.
 36. Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC, Baird HR, Aleck KA. Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance during pregnancy: long-term effects on obesity and glucose tolerance in offspring. *Diabetes* 1985; 34: 119-22.
 37. Kohner EM, Porta M. Protocols for screening and treatment of diabetic retinopathy in Europe. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1: 45-54.
 38. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B. American College of Sports Medicine. American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: e147-67.
 39. Krishnaveni GV, Hill JC, Leary SD, Veena SR, Saperia J, Saroja A, Karat SC, Caroline HD. Anthropometry, Glucose Tolerance, and Insulin Concentrations in Indian Children: Relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2919-25.
 40. Şengül Ö, Dede S. Maternal and Fetal Carbohydrate, Lipid and Protein Metabolisms. *Eur J Gen Med* 2014; 11(4): 299-304.
 41. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, Ringer SA. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1997; 16(4): 241-9.
 42. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15(2): 237-63. 43. Mintz MC, Landon MB. Sonographic diagnosis of fetal growth disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31: 44-52.
 44. Yegorov Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;
 45. Brenner B, Blimfeld Z. Thrombophilia and fetal loss. *Blood Rev* 1997; 11: 72-9.
 46. Battaglia FC. Intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106(7):1103-14.
 47. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(4): 1223-30.
 48. Billy WH, Chan, Kwok-siu Chan, Tsuyoshi Koide. Maternal Diabetes Increases the Risk of Caudal Regression Caused by Retinoic Acid. *Diabetes* 2002; 51: 2811-16.
 49. McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998; 7(6): 292-5. 50. Brunskill AJ, Rossing MA, Connell FA, Dalling J. Antecedent of macrosomia. *Perinat Epidemiol* 1991; 5: 392-403.
 51. Jaeggi ET, Fouron JC, Proulx F. Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(4): 311-5
 52. Coetzee EJ. Metformin in management of pregnant insulin dependent diabetics. *Diabetologia* 1979; 16: 241-45

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları V

53. Marschall HU, Wikstrom SE, Ludvigsson JF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with intrauterine fetal death but with gestational diabetes and preeclampsia. *Journal of Hepatology* 2012; 56: 225-388.
54. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, Gerstein HC, Lau D, Ludwig S, Yale JF, Zinman B, Lillie D. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *Canadian Diabetes Association. CMAJ* 1998; 159 Suppl 8: S1-29.
55. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37(2): 232-9.
56. Dashe JS, Nathan L, McIntire DD, Leveno KJ. Correlation between amniotic fluid glucose correlation and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:901-4.
57. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia. Originally approved 1997. Modified in 1999 based on the Proceedings of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2): B1-167.
58. Silverman BL. Long term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40(2): 121-5.
59. Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1975; 79(4): 709-19.
60. Stenninger E, Schollin J, Aman J. Neonatal macrosomia and hypoglycaemia in children of mothers with insulin-treated gestational diabetes mellitus. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(11): 1014-8.
61. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25(4): 215-22.
62. Mitrović M, Stojić S, Tešić DS, Popović D, Rankov O, Naglič DT, Paro JN, Pejin R, Bulatović S, Veljić MT, Zavišić BK. The impact of diabetes mellitus on the course and outcome of pregnancy during a 5 year follow-up. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10): 907-14.
63. Tsang RC, Strub R, Brown DR, Steichen J, Hartman C, Chen IW. Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr* 1976; 89(1): 115-9.