

Gestasyonel Diabetes Mellitus

FeYZa Yener Öztürk¹, Yüksel Altuntaş¹

ÖZET:

Gestasyonel diabetes mellitus

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında sık karşılaşılan bir medikal durumdur. Gebelik sırasında ve sonrasında hem bebek, hem de anne için kısa ve uzun dönemli komplikasyonların riskinde artış ile ilişkilidir. GDM tanısı ve tedavisinde uygulanacak yaklaşım ile ilgili olarak henüz uluslararası bir fikir birliği oluşmamıştır. Taramanın genel mi yoksa yüksek riskli grupta mı yapılması gerektiği, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirilmede kullanılan eşik değerler ve tarama testinin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. 2010 yılında Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği tarafından (IADPSG), Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışma verileri ışığında, GDM için yeni tarama kriterleri önerilmiştir. Ancak, bu kriterlerin daha fazla sayıda kadında GDM tanısı konulmasına ve tedavi masraflarında artışa neden olacağı kaygısı nedeniyle yaygın kullanıma girip girmemesi konusunda diyabet ve jinekoloji dernekleri arasında tartışmalar devam etmektedir. Bu derleme, GDM tanısında önerilen yaklaşımlar ve tedavi yönetimi ile ilgili güncel bilgileri sunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik, tarama, hiperglisemi

ABSTRACT:

Gestational diabetes mellitus

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a frequent medical condition during pregnancy. It is known to be associated with increased risks of short and long-term complications for both the mother and the fetus during pregnancy and postpartum. There has been a lack of international uniformity in the approach to the screening and diagnosis of GDM. Controversies include universal versus selective screening, the optimal time for screening, appropriate tests and cut-off values and whether testing should be conducted in one or two steps. According to the data shown in The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study, The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) developed a new consensus criteria for screening and diagnosis of GDM. However, as it has been thought that this will lead to an increase in the number of women diagnosed and treated for GDM and increase the cost of the treatment, there is a controversy between the associations about the widespread usage of these criterias. This review presents the update data on screening and treatment approach for GDM.

Key words: Gestational diabetes mellitus, pregnancy, screening, hyperglycemia

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2015;49(1):1-10



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Dr. FeYZa Yener Öztürk,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5151

E-posta / E-mail:
fyenerozturk@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
15 Mart 2015 / March 15, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
17 Mart 2015 / March 17, 2015

GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransdır (1). Bu tanımlama konsepti öncesinde de var olan ancak gebelikte ilk muayeneye kadar bilinmeyen diyabet olasılığını dışlamaz. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik

Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünülen kadınların, gebelik ilişkili insülin direncine bağlı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, "gestasyonel diyabet" terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; "aşırı diyabet" ya da "gebelikte diyabetes mellitus" terimlerini ise insülin direncinin daha az olduğu

gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabet için kullanılmaktadır (2-4).

PATOFİZYOLOJİ

Normal bir gebelik, plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisiyle insülin direnci, hiperinsülinemi ve hafif postprandial hiperglisemi ile seyreden bir durumdur. Bu durum, özellikle gebeliğin ikinci yarısında fetusun artan aminoasit ve glukoz ihtiyacını sağlaması için anneyi hazırlar. Gebelik öncesi glukoz toleransı normal olan ancak gebeliğin geç döneminde GDM gelişen kadınlarda subklinik bir metabolik disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Normal gebelik sürecinde ortaya çıkan insülin duyarlılığındaki %60'luk düşüş, bu kadınlarda klinik hiperglisemi/GDM'ye yol açar. Gestasyonel diyabet ile sıklıkla birlikte olan maternal obezite, maternal beyaz yağ dokusunda ve plasentada inflamasyon artışı ile ilişkilidir. Beyaz yağ dokusundan adipokinler ve leptin, adiponektin, TNF- α , interlökin-6 gibi sitokinler salgılanır. Plasenta da, adiponektin hariç, benzer bir sitokin gen ekspresyon profili gösterir. Salgılanan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun, gestasyonel diyabetli gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5,6). Maternal pankreatik β -hücrelerinin artan insülin ihtiyacını karşılayacak yeterli insülini salgılayamaması halinde GDM gelişmektedir (7).

PREVALANS

Gestasyonel DM prevalansı ABD'de %6-7 civarındadır (8). GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genellikle tip 2 diyabet prevalansı ile paralel bir değişim göstermektedir. Popülasyon karakteristikleri (gebe kadının ortalama boyu ve vücut kitle indeksi gibi), tarama için kullanılan test metodları ve tanı kriterlerinin farklı olması GDM prevalansının değişkenlik göstermesine neden olmaktadır. Ancak, artan ortalama anne yaşı ve ağırlığı nedeniyle GDM prevalansının zaman içinde artış eğiliminde olduğu bilinmektedir (9-12). 2010 yılında IADPSG tarafından önerilen yeni tarama ve tanı kri-

terlerine göre gebelikte hipergliseminin global prevalansının %17 olduğu düşünülmektedir (2,13).

FETAL VE MATERNAL ETKİLERİ

Gebelikte diyabete bağlı olarak hem anne, hem de fetus birçok risk altındadır (Tablo 1). Annenin açlık plazma glukoz (PG) düzeyi 75 mg/dl'nin üzerine çıktıkça ya da oral glukoz tolerans testi (OGTT) birinci ve ikinci saat PG düzeyleri yükseldikçe, bu risklerde artış gözlenir (14,15). Annede olumsuz sonuçlar kısa dönemli olabilirken (hipertansiyon, preeklampsi, polihidroamnioz, sezaryen doğum sıklığında artış...); hayatın ileri dönemlerinde artmış Tip 2 DM riski gibi uzun dönemli de olabilir. GDM'li kadınlarda doğum sonrası glukoz değerleri normale dönse de; hayatın ileri dönemlerinde Tip 2 diyabetes mellitus (DM) gelişme riskinin 7 kat artış gösterdiği bilinmektedir (2/4-16). GDM hikayesinin artmış kardiyovasküler risk ve erken ateroskleroz açısından da bir belirleyici olduğu saptanmıştır (17). Normal gebeliklere kıyasla diyabetik gebeliklerde hipertansif komplikasyon oranları daha yüksektir. Glisemik kontrol, GDM ciddiyeti ve gebelik öncesi vücut kitle

Tablo 1: GDM'nin fetus/ yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları

FETAL	
	Konjenital anomali
	Gelişme geriliği
	Polihidroamniyoz/Oligohidroamniyoz
	Makrozomi
	Erken doğum
	Doğum travması
MATERNAL	
	Spontan abortus
	Hiperglisemi
	Şiddetli hipoglisemi
	Uç organ hasarı
	Preeklampsi
	İdrar yolu enfeksiyonu
	Kronik anemi
	Sezaryen doğum
	Postpartum kanama
	Postpartum doku enfeksiyonu
NEONATAL	
	Respiratuar distress sendromu
	Hipoglisemi
	Hiperbilirubinemi
	Hipokalsemi
	Polisitemi
	Ölüm

indeksine (VKİ) bağlı olarak preeklampsi riskinin %5-7'den %15-20'ye kadar artış gösterdiği saptanmıştır (18,19). GDM tanılı kadınlarda hayatın ilerleyen yıllarında tip 2 DM gelişme riski %20-80 artış göstermektedir (20,21).

Glukoz serbest olarak anneden fetusa geçebilmekte ancak, maternal insülin geçememektedir. Plasentadan geçen yüksek konsantrasyonlardaki maternal glukoz, fetusta insülin sekresyonunu uyararak büyüme faktörlerini artırmakta ve makrozomiye neden olmaktadır. Makrozomiye bağlı olarak vajinal doğum sırasında omuz distosisi, brakial pleksus hasarı ve yenidoğan asifiksisi gelişebilecek komplikasyonlardır. Bu nedenle bu gebelerde sezaryen ile doğum tercih edilmektedir. Diyabetik olmayan popülasyonda makrozomi görülme oranı %7-9 iken, GDM de bu oranın %20-45'e yükseldiği görülmektedir (22,23). Konjenital anomaliler ve spontan düşük, pregestasyonel diyabette olduğu gibi major bir sorun olmasa da; tanı konmamış Tip 2 DM oranının rölatif olarak yüksek (%10) olması nedeniyle konjenital anomali varlığının da ayrıntılı incelemesi yapılmalıdır. Neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi gibi metabolik durumlar, neonatal solunum sıkıntısı ve ölü doğum da bildirilen diğer fetal sonuçlardır.

Diyabetik anne çocuğunda, erken çocukluk ya da erişkinlik döneminde obezite, bozulmuş glukoz toleransı, DM ve düşük nörodavranışsal kapasite riskinde artış görülmüştür (24-26). Son bulgular, GDM'nin kardiyo-metabolik morbidite artışı ile ilişkili enerji metabolizması, anti-inflamatuar süreçler ve insülin direncinde yer alan genlerin DNA metilasyonunda etkili olduğunu göstermektedir (27,28). Bebek kız ise, gebelik sırasında maternal hiperglisemiye maruziyet onun da kendi gebeliklerinde GDM gelişmesi riskini artırır. Gebelik sırasındaki bu metabolik programlama tüm dünyada hızlı bir artış gösteren tip 2 DM prevalansı üzerine kuşaklar arası bir etki oluşturuyor olabilir (29).

RİSK FAKTÖRLERİ

Belirtilen özelliklerden herhangi birine sahip olan gebe kadında GDM gelişme riski artmıştır.

- Önceye ait bozulmuş glukoz toleransı ya da önce-

ki gebelikte GDM hikayesi

- Hispanik-Amerikan, Afrikalı-Amerikan, Nativ Amerikan, Güney ya da Doğu Asya, Pasifik Adaları gibi yüksek tip 2 DM prevalansına sahip bir etnik gruba mensup olma
- Ailede, özellikle birinci derece akrabalarda diyabet hikayesi olması (30)
- Gebelik öncesi vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığından \geq %110 olması ya da VKİ >30 kg/m² olması ya da erken erişkinlikte ve gebelikler arasında aşırı kilo artışı olması ya da gebelikte aşırı kilo artışı (31,32)
- İleri maternal yaş (>25 yaş)
- Öncesinde >4,1 kg bebek doğurulması
- Öncesinde açıklanamayan perinatal kayıp ya da malforme bebek doğurma
- Maternal doğum ağırlığının >4,1 kg ya da <2,7 kg
- İlk prenatal vizite glukozüri saptanması
- Metabolik sendrom, polikistik over sendromu, glukokortikoid kullanımı ve hipertansiyon gibi diyabet gelişimi ile ilişkili olabilecek metabolik durumların varlığı

Genç yaş (<25 yaş), Hispanik dışı beyazlar, normal VKİ (<25 kg/m²), öncesinde glukoz intoleransı ya da olumsuz gebelik sonuçları olmayan GDM hikayesi olanlar ve birinci derece akrabalarda diyabet olmayan kadınlarda GDM riski düşüktür. Tablo 2'de risk sınıflamasına göre önerilen yaklaşımlar gösterilmiştir.

TARAMA VE TANI

Tanı konmamış aşikar diyabet, erken gebelik döneminde fetusun yüksek glisemik değerlere maruz kalmasına neden olarak konjenital anomali riskinde artışa yol açmaktadır. Tüm dünyada artan obezite ve diyabet epidemisi, üreme çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 DM olgusu ile karşı karşıya kalmamıza neden olmaktadır. Tanı konmamış tip 2 DM'li gebe kadınların belirlenmesi amacıyla birçok kılavuz ilk prenatal vizitte risk faktörleri açısından değerlendirme yapılmasını ve düşük riskli olarak değerlendirilmediği sürece tüm gebelere tarama yapılmasını önermektedir (2-4,33,34). Taramada açlık PG, random glukoz ve HbA1c kullanılır. Gebe olmayan popülasyonda kullanılan diyabet tanı kriterleri esas alınarak

Tablo 2: GDM de selektif tarama ve tanı için risk değerlendirilmesi

RİSK	KRİTERLER	ÖNERİLEN TARAMA
Düşük	Doğumda ve gebelik öncesi normal ağırlıkta olma Yaş<25 yıl 1°akrabalarda bilinen DM olmaması Normal glukoz metabolizması Olumsuz obstetrik hikaye olmaması	Tüm kriterler sağlanmalıdır Tarama için yükleme testine gerek yok
Orta	Yüksek prevalanslı etnik gruba mensup olmaması Düşük/yüksek risk grubuna dahil olmama Erken gebelikte yüksek riskli olarak belirlenme ancak GDM olmaması	24-28.haftada 50 gr glukoz yükleme testi yapılmalı
Yüksek	Obezite 1°akrabalarda tip 2 dm hikayesi Önceki GDM hikayesi Gebelik dışı bilinen glukoz intoleransı Glukozüri	Tek ya da iki basamaklı yaklaşım ile gebeliğin mümkün olan en erken döneminde test edilmeli; eğer DM saptanmazsa test 24-28.haftalarda ya da klinik şüphe varlığında tekrarlanmalı

Tablo 3: Aşikar tip 2 diyabetes mellitus tanı kriterleri (35)

	Aşikar Diyabetes Mellitus
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl
OGTT 2.saat PG (75 gr glukoz ile)	≥200 mg/dl
Random PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları
HbA1c	≥%65

pregestasyonel DM araştırılır (Tablo 3) (35). Yüksek risk gruplarından birine dahil gebelerde, gebeliğin başlangıcında açlık PG nondiyabetik sınırlarda (<126mg/dl) olsa bile diyabet araştırması gebe olmayanlarda olduğu gibi 75 gr OGTT ile yapılmalıdır. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan kadınlar gebeliğin 24-28. haftaları arasında yeniden değerlendirilir. Bu değerlendirmede 2 farklı yaklaşım önerilmektedir.

İki basamaklı yaklaşım: İlk olarak 50 gr glukoz yükleme ile tarama uygulanır. Takiben 1. saat glukoz >140 mg/dl olanlarda tanısız amaçlı 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT uygulanır.

Tek basamaklı yaklaşım: Tarama testi yapılmaz.75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile tanısız test uygulanır.

Glukoz yükleme testi: Son yemek zamanından bağımsız olarak günün herhangi bir zamanında yapılabilir. 50 gr glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra PG düzeyi değerlendirilir. Eşik değer olarak 140 mg/dl alındığında GDM'li kadınların %80-90'ı belirlenebilir. Hastaların yaklaşık %15'inde ise OGTT gerekir. Glukoz yükleme testi pozitif olan kadınlarda GDM tanısı için 100 gr ya da 75 gr OGTT yapılmalıdır. Glukoz yükleme testinde 1.saat PG>180 mg/dl olması GDM tanısı konulması için yeterlidir. Bu durumda OGTT yapmaya gerek yoktur.

100 gr oral glukoz tolerans testi: Bu test sonucunda en az 2 değer yüksek olduğunda GDM tanısı konulur. Yükselmiş değerler için Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ya da Carpenter ve Coustan tarafından önerilen eşik değerler kullanılır (2,36-39) (Tablo 4).

75 gr oral glukoz tolerans testi: Tek bir yüksek değer GDM için tanısızdır. Yüksek değerler için IADPSG tarafından önerilen değerler kullanılır (Tablo 4). 75 gr OGTT, 100 gr OGTT'ye göre daha uygun, daha iyi tolere edilebilen ve olumsuz sonuçlar açısından riskli gebenin saptanmasında daha duyarlı bir testtir. Duyarlılığının daha yüksek olmasının sebebi,

Tablo 4: Oral glukoz tolerans testi ile GDM tanı kriterleri

Kriterler	Yıl	Basamak	Tanı için Kullanılan Yüksek Glukoz Sayısı	Glukoz Yükleme Dozu (gr)	Glukoz Düzeyi (Mg/Dl)			
					Açlık	1.Saat	2.Saat	3.Saat
O'Sullivan	1964	2	2	100	90	165	145	125
NDDG	1979	2	2	100	105	190	165	145
Coustan & Carpenter	1982	2	2	100	95	180	155	140
WHO	1999	1	1	75	126	-	140	-
IADPSG	2010	1	1	75	92	180	153	-

testin pozitif olarak kabul edilmesi için tek bir yüksek değer yeterli olmasıdır (40).

Gestasyonel DM taraması ve tanısı yaklaşımında halen ortak bir fikir birliği oluşmamıştır. Genel ya da yüksek riskli kişilerin taranması, tarama zamanı, uygulanacak test, değerlendirmede kullanılan eşik değerler ve testin bir ya da iki basamaklı olarak uygulanması ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

GDM tanı kriterlerinin oluşturulmasında temel oluşturan O'Sullivan ve Mahan kriterleridir. 1964 yılında önerilen bu kriterler, 752 asemptomatik kadında uygulanan 3 saatlik OGTT verilerine göre belirlenmiştir (41). Ancak bu kriterler postpartum dönemde diyabet gelişebilecek kadınların saptanması için oluşturulmasına rağmen, daha çok GDM tanı kriteri olarak kabul görmüştür. O'Sullivan ve Mahan'ın çalışmasında glukoz tam kandan ve Somogyi-Nelson yöntemi ile ölçülmüştür. 1979'da NDDG glukoz ölçümü için plazma kullanılması gerektiğini bildirmiş ve yöntemlerdeki değişimlere göre eşik değerleri modifiye ederek daha yüksek eşik değerleri önermiştir. Bunun nedeni, plazma glukozunun tam kana göre %11 daha yüksek olmasıdır. Carpenter ve Coustan ise daha eski bir glukoz analiz metodu olan Somogyi-Nelson ile oluşturulan eşik değerleri, günümüzde kullanılan enzimatik yöntemlere göre düzelterek bu kriterleri biraz daha düşürmüştür. Oluşturulan bu kriterlerin, temelde ileride hiperglisemi gelişebilecekleri belirleyebilme amacıyla oluşturulmuş olması ve gebelik sırasındaki hipergliseminin maternal/fetal sonuçlarının ne olacağı tam olarak bilinmiyor olması nedeniyle Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışması planlanmıştır (14). 23000'den fazla gebede uygulanan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin sonuçlarını değerlendiren prospektif, göz-

lemsel bir çalışma olan HAPO verilerine göre maternal hiperglisemi ve olumsuz perinatal sonuçlar arasında sürekli ve kademeli bir ilişki olduğu belirlenmiştir (2,14). Çalışmada maternal hipergliseminin 90. persentil üzerinde doğum kilosu ve kord kanı serum C-peptid düzeyleri, sezaryen ile doğum, neonatal hipoglisemi, erken doğum, omuz distosisi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı, hiperbilirubinemi ve preklampsi gibi olumsuz maternal ve fetal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (42). HAPO verileri ışığında, IADPSG gebelikte aşikar diyabetin erken dönemde taranmasını ve erken dönemde glukoz intoleransı saptanmayan gebelerin ise GDM açısından 24.-28.haftalar arasında 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT ile taranmasını öneren yeni bir bildiri yayınlamıştır. Tanı için daha düşük değerlerin kullanılması ve bir yüksek değerin tanı için yeterli olduğu belirtilmiştir (2). Ancak, IADPSG önerileri her ne kadar ilk geniş çaplı ve kanıta dayalı kriterler olsa da; birçok toplulukta GDM tanısı konacak kadınların sayısında ve tedavi için yapılacak sağlık harcamalarında ciddi bir artış yapacağından oldukça tartışma yaratmış ve evrensel bir kabul görmemiştir. ADA 2011'de yayınladığı Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzunda tek basamaklı IADPSG önerilerini desteklediğini belirtmiştir (34). Mart 2013'de toplanan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Konsensus Geliştirme Konferansı'nda yeterli veri olmaması ve tek basamaklı yaklaşımda daha düşük değerler ile GDM tanısı konan olguların sayısı ve tedavi harcamalarının artacak olması nedeniyle iki basamaklı yaklaşımın uygulanmaya devam edilmesi kararı alınmıştır (43). ACOG, 2013'de yenilenen son kılavuzunda 2 basamaklı tarama yaklaşımını uygulanmasını önermektedir (36). Son dönemlerde, WHO ve Endokrin Derneği de 2013 yılında

Tablo 5: GDM tanısı için farklı kuruluşların önerdiği tanı kriterleri

WHO	IADPSG -GDM tanı kriterleri
Endocrine Society	IADPSG -GDM tanı kriterleri
ADA	IADPSG -GDM tanı kriterleri ile tek basamaklı tarama (75 gr OGTT) Ya da 50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
NIH	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
ACOG	50 gr yükleme ve 100 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri)
TEMĐ	50 gr yükleme ve 75 gr OGTT ile iki basamaklı yaklaşım (en az 2 yüksek değer)

kılavuzlarını revize ederek IADPSG kriterlerinin kullanılmasını önermişlerdir (4,34). ADA 2015 Diyabette Standart Tıbbi Bakım Kılavuzu'nda, tek basamaklı yaklaşım ve IADSPG önerisine alternatif olarak NDDG ya da Carpenter ve Coustan kriterleri ile iki basamaklı tanısalm algoritma önerilmektedir (44).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) ise, 24-28. Haftalar arasında 50 gr glukoz yükleme yapılmasını, 1.saat kesim noktası 140-180 mg/dl arasında olanlarda 75 gr glukoz ile OGTT uygulanmasını önermektedir. 50 gr glukoz yükleme 1.saat PG >180 mg/dl olanlarda OGTT yapılmasına gerek yoktur. GDM tanısı için 75 gr OGTT de en az 2 ölçümün yüksek olması gerektiği belirtilmektedir (0.st \geq 95 mg/dl; 1.saat \geq 180 mg/dl; 2.saat \geq 155 mg/dl) (45) (Tablo 5).

TEDAVİ

Tedavide amaç morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için normale yakın bir metabolik kontrol sağlamaktır. Gebelikte hafif düzeyli glukoz intoleransının tedavisi ile özellikle makrosomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda anlamlı düzeyde iyileşme sağlandığı yapılan randomize çalışmalarda gösterilmiştir (46,47). Randomize çalışmaların ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü için 2013'de yapılan meta-analizi sonucu GDM'nin uygun yönetimi ile preeklampsi, 4 kg üzerinde doğum tartısı ve omuz distosisi sıklıklarında azalma olduğu saptanmıştır ancak neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik sonuçlar üzerine etki görülmemiştir (48).

Gebelik sırasındaki glisemik kontrol hedefleri; APG <95 mg/dl, öğün sonrası 1.saat <140 mg/dl ve 2.saat <120 mg/dl olarak belirlenmiştir (3,36). GDM başlangıç tedavisi beslenmenin düzenlenmesi, glukoz monitorizasyonu ve egzersizdir. Eğer hayat tarzı

değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedefler sağlanamazsa, farmakolojik tedavi başlanır. Tedavinin değerlendirilmesinde kan glukozu monitörizasyonu önemlidir. Üç ana öğünden önce açlık ve sonrası 1.saatte tokluk glukozu ve yatarken yapılan ölçüm ile hastanın kendi kendine glisemik takip yapması önerilir. Haftada en az 3 gün, 4-7 noktali glisemik takip yapılmalıdır.

Medikal Nutrisyon Tedavisi

GDM'li gebede medikal nutrisyon tedavisi beslenme uzmanı tarafından verilmelidir. Amaç, anneyi ketozisten koruyarak normoglisemiyi ve maternal VKİ'ne göre uygun kilo alımı için gerekli enerjiyi sağlamak, fetusun ve annenin iyilik halinin devamına katkıda bulunmaktır (49). Günlük toplam kalori, ideal vücut ağırlığına göre düzenlenir. Klinik pratikte kadınlarda enerji ihtiyacı genel olarak 1800-2500 Kcal/gündür. Düşük kilolu kadınlarda (VKİ<19,8 kg/m²) 35-40 Kcal/kg/gün, normal kilolularda (VKİ:19,8-29,9 kg/m²) 30-32 Kcal/kg/gün, fazla kilolularda (VKİ \geq 30 kg/m²) ise 24-25 Kcal/kg/gün olarak düzenleme önerilmektedir (50). İnsulin direnci, fizyolojik kortizol salınımına bağlı olarak sabahları en yüksek olduğundan ve öğün sonrası glukoz direk olarak öğünde tükettiğimiz karbonhidrat miktarına bağlı olduğundan; karbonhidrat bazlı enerjinin daha çok günün daha sonraki bölümlerinde tüketilmesi, kahvaltının daha küçük bir öğün olarak tüketilmesi önerilir. Öğle ve akşam yemeklerinin her biri ise günlük total kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Geriye kalan kalori ise gün içinde ara öğünler ile alınmalıdır. Günde 3 ana öğün ve 2-4 ara öğün olarak diyet düzenlenir. Daha küçük porsiyonlarda ve sık yemek, öğün sonrası glukoz piklerini azaltarak daha iyi bir doyumluk ve uyum sağ-

lar. Gece açlık ketonemisi engellemek için yatmadan önce bir ara öğün verilmesi gerekebilir. Diyet içeriği %50-60 karbonhidrat, %10-20 protein ve %25-30 yağ olarak düzenlenmelidir (50). Gebelik süresince alınacak kilo ile ilgili öneriler gebelik öncesi kiloya bağlıdır. Fazla kilolu kadınlarda (VKİ>29 kg/m²) sadece 7 kg artış önerilirken, bu düşük kilolularda (VKİ <19,8 kg/m²) 18 kg'a kadar çıkabilir (33).

Egzersiz

Kas kitlesini artıran egzersizler doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böylece hem açlık, hem de öğün sonrası glukoz konsantrasyonlarını azaltır (51). ADA, herhangi bir medikal ya da obstetrik kontrendikasyon yoksa GDM yönetim planı içinde orta düzeyde bir egzersiz programını desteklemektedir (52). Haftada 5-7 gün, ≥30 dakika süreli aerobik egzersiz (yürüyüş, jogging, yüzme, bisiklet...) önerilebilir.

İnsülin

GDM'li gebelerin yaklaşık %15'i sadece nutrisyonel tedavi ile glisemik hedeflere ulaşamaz ve insülin ile farmakolojik tedavi ihtiyacı oluşur. Glisemik hedef değerlere ulaşamaması dışında, gestasyonunun 29-30.haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması da farmakolojik tedavi ihtiyacını belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir (53).

Gebelikte kullanımı onaylanan insülinler, orta etkili human NPH ve uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili human regüler insülin ve hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lisprodur (3,34,54). Uzun etkili insülin analogu olan glarjinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu düşünülse de, randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle gebelikte kullanımı henüz onaylanmamıştır (34,55). Regüler insüline göre hayat tarzında esneklik sağlayabilmesi ve öğün sonrası glisemisini daha iyi kontrol edebilmesi nedeniyle hızlı etkili analog insülinler farmakolojik tedavide önerilmektedir (3,34).

İnsülin tedavi dozu obeziteye, etnik özelliklere, hipergliseminin düzeyine ve diğer demografik özelliklere göre kişiler arasında farklılık gösterir. Çalışmaların çoğunda glisemik kontrol için gerekli total gün-

lük insülin dozunun 0,7-2 ü/kg arasında değiştiği saptanmıştır. Ortalama başlangıç dozu 0,7-1,0 ü/kg'dır. Gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından, insülin ihtiyacı artar. 20-32.haftalar arasında insülin dozunda başlangıca göre %50'ye çıkabilen artışlar görülür. İnsülin uygulaması ile ilgili birçok protokol mevcuttur. Sık kullanılan protokollerden biri hesaplanan toplam insülin dozunun 2/3'ünü sabah öğün öncesi verilmesidir. Bu dozun 2/3'ünü orta etkili, 1/3'ü ise regüler insülin olmalıdır. Geriye kalan 1/3 doz ise eşit olarak bölünerek akşam yemeği öncesi verilen regüler insülin ve yatarken yapılan orta etkili human NPH olarak uygulanır. Diğer bir seçenek ise öğün önceleri uygulanan regüler insülin ve yatarken uygulanan NPH insülin protokolüdür (56). Başka bir yaklaşım da, insülin ihtiyacı olan hastada tedaviye gece yatarken uygulanacak 0,2 ü/kg, orta etkili insülin ile başlanmasıdır. Postprandial PG düzeyleri yüksek olanlarda öğün önceleri tedaviye hızlı etkili analog insülin eklenebilir. Yoğun insülin tedavisi ihtiyacı gösterenlerde ise başlangıç dozu; ilk trimesterde ortalama doz 0,7ü/kg iken, 2. trimesterde 0,8 ü/kg'a, 3.trimesterde ise 0,9-1ü/kg'a kadar artış gösterir (33).

TEMĐ önerisi, 2 haftalık diet tedavisine rağmen APG>105 ve/veya 1.saat PG>140 ise insülin başlanması şeklindedir. APG:105-120 mg/dl, 1.saat PG:120-160 mg/dl ise 0,3-0,4 ü/kg dozunda orta etkili insülin tek doz olarak gece uygulanması; APG>120 mg/dl ve 1.saat PG >200 mg/dl ise 0,7ü/kg/gün karışım insülinin 2 dozda uygulanması; kontrol sağlanamayanlarda ise bazal-bolus tedavisi ile izlemi önerilmektedir (45).

Oral Hipoglisemik Ajanlar

Oral hipoglisemik ajanların fetal anomalilere yol açabilecekleri ya da fetal ve maternal hipoglisemiye neden olabilecekleri için gebelik sırasında kontrendike olduğu bilinmektedir. Son çalışmalar ışığında metformin ve gliburidin farmakolojik tedavide güvenilir ve kabul edilebilir alternatif farmakolojik tedaviler olabileceği düşünülmektedir.

Gliburid

İnsan plasentası modelleri ile yapılan çalışmalarda, gliburidin plasentadan geçişinin yok sayılabilecek

kadar az olduğu gösterilmiştir (57). Ayrıca, glukoz düzeylerini düşürmede ve gebeliğin olumsuz sonuçlarını azaltmada insülinler ile benzer etkiyi sağladıkları da çalışmalarda gözlenmiştir (58,59). Gliburid insülin salgılanmasını artırır ve glukoz toksisitesini kırarak insülin direncini düşürür. Etkisi yaklaşık 4 saatte başlar ve 10 saat kadar sürer. Başlangıç dozu 2,5 mg olarak sabah alınır. Hedef glisemik değerler sağlanamazsa, doz 5 mg'a çıkarılır. 3-7 gün sonra akşama 5 mg eklenir ve hedef değerler sağlanana kadar 5 mg'lık doz artışları ile maksimum 20 mg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Eğer bu dozlarda glisemik hedeflere ulaşılamazsa, tedaviye bazal insülin eklenmesi ya da oral ajan kesilerek insülin tedavisine başlanması gerekir (60,61). Son dönemde yapılan bir metaanalizde, gliburid ile neonatal hipoglisemi ve makrozomi risklerinin insüline göre daha fazla olduğu saptanmıştır (62).

Metformin

Metformin plasentayı geçer ve fetal fizyolojiyi direk olarak etkileyebilir. Ancak çalışmalarda metformin ile konjenital anomali sıklığında artış görülmemiştir. Muhtemelen adenosin monofosfat kinaz enzimini aktive ederek insülin duyarlılığını artırır. Metforminin GDM tedavisinde insülin ile benzer gebelik sonuçları sağladığı ancak kilo artışında azalma ve daha az maternal hipoglisemi ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (63). Ancak bazı küçük, retrospektif kohort çalışmalarda perinatal kayıp ve preeklampsi oranlarını artırdığı yönünde bulgular olduğu da belirtilmektedir (64).

Anne karnında iken oral ajanlara maruz kalan çocukların uzun süreli takip verilerinin az olması nedeniyle, ADA GDM tedavisinde sadece insülin kullanımını önermektedir. ACOG önerisi ise metformin ve gliburidin tedavide kullanılabilmesi yönündedir (3,36). Her iki ilacın da gebelik sırasında kullanımını açısından FDA onayı yoktur.

DOĞUM SIRASINDA TEDAVİ

Doğum öncesi ve sırasında iyi glisemik kontrol erken fetal komplikasyonların azaltılmasında önemlidir. Diet ile izlenen gebelerde, bu dönemde 100-150 cc/st hızında IV salin infüzyonu ile birlikte

düzenli glukoz monitörizasyonu önerilmektedir. Medikal tedavi uygulanan gebelerde ise, saatte 1-2 ü/st kısa etkili insülin IV infüzyon ile birlikte 100-150 cc/st hızında IV 5% dekstroza ya da salin infüzyonu önerilir. Kan glukozu saatlik takip edilerek 70-130 mg/dl arasında tutulması hedeflenir (65). Doğum sonrası insülin direnci ortadan kalkar ve maternal glukoz metabolizması normale döner. Bazı kadınlarda tanı konmamış aşikar diyabeti olabileceğinden doğum sonrası günlerde kan glukoz ölçümlerine devam edilmesi önerilmektedir (66).

POSTPARTUM TAKİP

ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışmayı, GDM hikayesi olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (1,3,36). Gestasyonel DM hikayesi olan tüm kadınlarda doğumdan 6-12 hafta sonra 75 gr glukoz ile OGTT yapılmalıdır (36). Eğer bu değerlendirmede PG konsantrasyonları normal saptanırsa, 3 yıl sonra yeni bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların hiperglisemi semptomları açısından eğitilmesi ve bu tarz semptomlar yaşamaması halinde kontrole gelmesi öğütlenmelidir.

SONUÇ

Gestasyonel DM, hem anne hem de fetus için kısa ve uzun dönemli komplikasyonlara yol açmaktadır. Tüm dünyada GDM taraması için en uygun testin ne olduğu ile ilgili tartışma devam etmektedir. Bu konu ile ilgili daha kesin kanıtlar elde edilene dek, diyabet ve jinekoloji derneklerinin güncellenmiş kılavuzları ışığında her gebe kadının hiperglisemi açısından taranması ve yüksek riskli grubun uygun test ile değerlendirilmesi gereklidir. İki basamaklı test maliyet etkin olsa da, 24-28.haftalar arasında yapılan tek basamaklı 75 gr glukoz ile OGTT de pratik ve akıllıca bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. GDM tanısı konulduğunda uygun medikal nutrisyon tedavisi ve egzersiz ile 1-2 hafta içinde hedef glisemik değerlerin sağlanamaması halinde farmakolojik tedavi başlanması gereklidir. Doğum sonrası insülin direnci normale dönüp, hiperglisemi ortadan kalksa da; bu kadınlarda tip 2 DM gelişme riski yüksek olduğundan postpartum takipleri önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl.2):S251-60.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-82.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
4. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. August 2013. http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycemia_In_Pregnancy/en/index.html
5. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzaon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-58.
6. Hauguel-de Mouzaon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 2006;27:794-98.
7. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S112-119.
8. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus:US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-20.
9. Abouzeid M, Versace VL, Janus ED, Davey MA, Philpot B, Oats J, et al. A population-based observational study of diabetes during pregnancy in Victoria, Australia, 1999-2008. *BMJ Open* 2014;4:e005394.
10. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL, et al. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes:a large, population based study in Ontario, Canada. 1996-2010. *Diabetes Care* 2014;37:1590-6.
11. Kim SY, Saraiva C, Curtis M, Wilson HG, Tryan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health* 2013;103:e65-72.
12. Bardenheier BH, Elixhauser A, Imperatore G, Devlin HM, Kuklina EV, Geiss LS, et al. Variation in prevalence of gestational diabetes mellitus among hospital discharges for obstetric delivery across 23 states in the United States. *Diabetes Care* 2013;36:1209-14.
13. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:176-85.
14. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarinar U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
15. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011;117:218-24.
16. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes:a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
17. Gundersen EP, Chiang V, Pletscher MJ, Jacobs DR, Quesenberry CP, Sidney S, et al. History of gestational diabetes mellitus and future risk of atherosclerosis in mid-life: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000490.
18. Yogev Y, Xenakis EM, Langer O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60.
19. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:969-74.
20. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Mølsted-Pederson L, Homnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
21. Bian X, Gao P, Xiong X, Xu H, Qian M, Liu S. Risk factors for development of diabetes mellitus in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J(Engl)* 2000;113:759-62
22. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab* 2010;36:617-27.
23. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia:results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:23.
24. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood:association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
25. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 1991;325:911-6.
26. Langer O. Obesity or diabetes:which is more hazardous to the health of the offspring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015:1-5.
27. West NA, Kechris K, Dabelea D. Exposure to maternal diabetes in utero and DNA methylation patterns in the offspring. *Immunometabolism* 2013;1:1-9.
28. Ruchat SM, Houde AA, Voisin G, St-Pierre J, Perron P, Baillargeon JP, et al. Gestational diabetes mellitus epigenetically affects genes predominantly involved in metabolic diseases. *Epigenetics* 2013;8:935-43.
29. Claesson R, Aberg A, Marsal K. Abnormal fetal growth is associated with gestational diabetes mellitus later in life: population-based register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:652-6.
30. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles GL. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:576.e.1-6.
31. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
32. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM. Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2012;119:560-5.
33. Ashwal E, Hod M. Gestational diabetes mellitus:Where are we now? *Clinica Chimica Acta* 2015;<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.021>
34. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy:an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2013;98:4227-49.
35. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.

36. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No.137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16.
37. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768.
38. Oats JJ. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Overview and commentary on first session. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl2):B58-9.
39. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl1):S4.
40. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526-8.
41. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
42. Poolsup N, Suksomboon N, Amin M. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis. *PLoS One* 2014;9:e92485.
43. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference:diagnosing gestational diabetes mellitus.NIH Consens State Sci Statements 2013;29:1-31.
44. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1):S1-93.
45. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem kılavuzu-2013:27
46. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnancy Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-86.
47. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
48. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systemic review and metaanalysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical applications of research. *Ann Intern Med.* 2013;159:123-9.
49. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes:a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl 1):S61-78.
50. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
51. Schneider SH, Ruderman NB. Exercise and NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:54.
52. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. 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.
53. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S200-5.
54. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brønsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes: a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant woman with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2012-7.
55. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy:a case-control pilot study.*BJOG* 2007;114:453-7.
56. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy:randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319:1223-7.
57. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemic therapy:understanding the mechanisms of transplacental transfer. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:224-8.
58. Berggren EK, Boggess KA. Oral agents for the management of gestational diabetes. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:827-36.
59. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF.Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* 2014;38:508-15.
60. Conway DL, Gonzales O, Skiver D.Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:51-5.
61. Rosenn BM. The glyburide report card. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:219-23.
62. Zeng YC, Li MJ, Chen Y, Jiang L, Wang SM, Mo XL, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Adv Med Sci* 2014;59:95-101.
63. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes:a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
64. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-11.
65. de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65-76.
66. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem* 2013;59:1310-21.