

Gestasyonel Diyabet ve Riskleri 8

Zeynep Cengiz¹

Özet

Gestasyonel Diyabet (GDM), gebelik sırasında gelişen, insülin direnci ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik bozukluktur. GDM, gebelikte artan plasental hormonlar ve inflamasyonla ilişkilidir. Risk faktörleri arasında obezite, ileri yaş, prediyabet öyküsü ve genetik yatkınlık yer alır. GDM, anne ve fetus üzerinde birçok komplikasyona yol açabilir; en yaygın olanları makrozomi, doğum yaralanmaları, sezaryen doğum ve preeklampsi gibi sorunlardır. Ayrıca, doğum sonrası annede tip 2 diyabet gelişme riski artar.

GDM tanısı için Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından belirlenen kriterlere göre, ilk prenatal muayenede açlık plazma glukoza (APG) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanır. Tedavi, glisemik kontrol sağlanarak morbiditeyi azaltmayı amaçlar. Yaşam tarzı değişiklikleri ve medikal beslenme tedavisi ilk adım olarak uygulanır. Eğer bu yöntemler yetersiz kalırsa, insülin tedavisi gibi farmakolojik müdahaleler gerekebilir. Glukoz seviyelerinin düzenlenmesi, maternal ve fetal sağlığı iyileştirir, komplikasyon risklerini azaltır.

1. Giriş

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımı veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle oluşan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozulmalara yol açan ve kronik hiperglisemi ile karakterize edilen bir metabolik hastalıktır[1].

Klinik bulgular ve belirtiler arasında polifaji, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, bulanık görme, ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi, yorgunluk, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları, kaşıntı ve ciltte kuruma bulunmaktadır[2].Diyabet türleri,

1 Yüksek Lisans Öğrencisi ,Karabük Üniversitesi ,Sağlık Bilimleri Fakültesi,Ebelik Bölümü
Orcid: 0009-0009-1617-9344

American Diabetes Association (ADA) tarafından önerilen etiyolojik sınıflama çerçevesinde dört ana başlık altında toplanmaktadır:

- Tip 1 Diyabet,
- Tip 2 Diyabet,
- Gestasyonel Diyabet (GDM) ve
- diğer spesifik tipler.[3].

2. Gestasyonel Diyabet Patofizyolojisi

Gestasyonel Diyabetin patogeneğinde plasenta kaynaklı hormonlar, inflamatuvar sitokinler ve maternal yağ dokusu tarafından üretilen adipokinler rol oynamaktadır. Bazı araştırmalar, GDM'li kadınlarda TNF- α , leptin ve proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin arttığını, buna karşın adiponektin ve diğer antiinflamatuvar sitokinlerin azaldığını göstermektedir (Dabelea, 2007). Obezite, GDM için bir risk faktörü olarak, düşük dereceli inflamasyonla birlikte yağ dokusu fizyolojisi üzerinde önemli bir etki yaratmaktadır[4, 5].

3. Gestasyonel Diyabette Tarama Ve Tanı Kriterleri

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından gerçekleştirilen 25.000'in üzerinde gebede yapılan "Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome" (HAPO) çalışması, glukoz düzeylerindeki artışın maternal, fetal ve neonatal riskleri artırdığını göstermiştir [6]. Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) Diyabet kılavuzlarına göre, ilk prenatal muayeneden itibaren risk değerlendirmesi yapılmalı ve açlık plazma glukozu (APG) ölçülmelidir.

APG değeri yüksek (≥ 126 mg/dl) olan gebelerde A1C testi yapılmalıdır [7]. Eğer A1C de yüksek çıkarsa, bu durum pregestasyonel diyabet olarak değerlendirilip tedavi edilmelidir. Yüksek risk grubuna dahil olan gebelerde, gebeliğin başlangıcında APG düzeyi ölçülmeli; eğer prediyabetik sınırlar (100-125 mg/dl) içinde bulunuyorsa, oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmalı ve sonuçlar gebe olmayanlarla aynı şekilde yorumlanmalıdır.

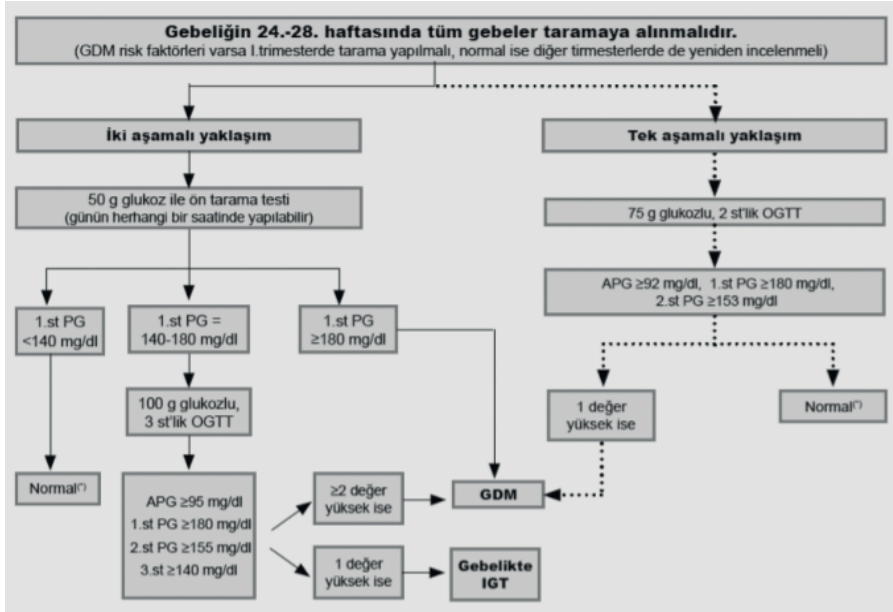
Obezite, daha önce gestasyonel diyabet veya prediyabet öyküsü, 40 yaşından büyük anne yaşı, glukozüri, birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü, makrozomik bebek doğumu, polikistik over sendromu ve steroid ile antipsikotik ilaç kullanımı, gestasyonel diyabet için risk faktörlerindedir[8].

ADA 2016 ve TEMD kılavuzlarına göre gestasyonel diyabet (GD) taraması, hem tek aşamalı hem de iki aşamalı yaklaşımlar kullanılarak gerçekleştirilebilir. 2011 yılında ADA, Uluslararası Diyabet ve Gebelik

Çalışma Grubu (IADPSG) tarafından önerilen 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) hem tarama hem de tanı amaçlı kullanılabileceğini ve daha pratik olabileceğini duyurmuştur [9].

2013 yılında NIH'nin konsensusu, tek aşamalı taramanın uzun dönem maternal ve neonatal etkileri konusunda yeterli verinin bulunmadığı gerekçesiyle iki aşamalı testin benimsenmesini önermiştir. Ayrıca, 50 gram glukoz ile yapılan OGTT'nin açlık gerektirmemesi, uygulama açısından daha pratik olarak değerlendirilmiştir (8). Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birliği (ACOG) de 2013 yılında yayımladığı kılavuzda iki aşamalı yaklaşımı benimsemiştir[10].

GDM tanısının kesinleşmesi için 100 gram glukoz ile yapılan 3 saatlik OGTT'ye tabi tutulmalıdır. Bu testte, dört ölçüm noktasından en az ikisinin aşılması GDM tanısını koydurur. Sadece bir ölçüm değeri kesim noktasını geçen vakalar ise gestasyonel glukoz intoleransı olarak kabul edilir ve bu durum, GDM gibi yakından izlenmelidir[11].NDDG, Ulusal Diyabet Veri Grubu, ACOG ise 135 mg/dL (7.5 mmol/L) veya 140 mg/dL (7.8 mmol/L) değerlerini önermektedir[12].



Şekil 1. TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı

4. Gestasyonel Diyabetin Tip 1 Ve Tip 2 Diyabet İle İlişkisi

GDM ve T2DM, birçok ortak risk faktörü ve benzer patofizyolojik mekanizmaları paylaşmaktadır. Her iki durum da yüksek vücut kütle indeksi (BMI) ve anormal glukoz toleransı geçmişi ile ilişkilidir. Bu iki durumun en belirgin özelliği, periferik insülin direncinin pankreatik beta hücrelerinin insülin üretimindeki görece yetersizlikle bir araya gelmesidir[13].

GDM ve T2DM arasındaki belirgin benzerlikler, genetik faktörler arasında önemli bir örtüşme olduğunu düşündürmektedir; her ikisi de genetik ve çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir. T1DM ise, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile tanımlanmakta olup genellikle üreme öncesinde daha iyi teşhis edilmektedir [14].

5. Gestasyonel Diyabet Komplikasyonları

GDM'nin anne ve fetus üzerinde birçok olumsuz etkisi bulunmaktadır. En yaygın görülen komplikasyonlar arasında makrozomi, doğum yaralanmaları, sezaryen ihtiyacı, hidramniyos, preeklampsi, yenidoğanda metabolik bozukluklar ve doğum sonrası annede tip 2 diyabet gelişimi yer almaktadır[15].

Hiperglisemi, fetal beta hücrelerini uyararak insülin sekresyonunu artırır ve kanda yüksek insülin seviyelerinin oluşmasına yol açar. Yüksek insülin seviyeleri, hematopoetik hücreleri uyarır, bu da polisiteminin artmasına ve hiperplazi ile hipertrofinin gerçekleşmesine neden olur[16].

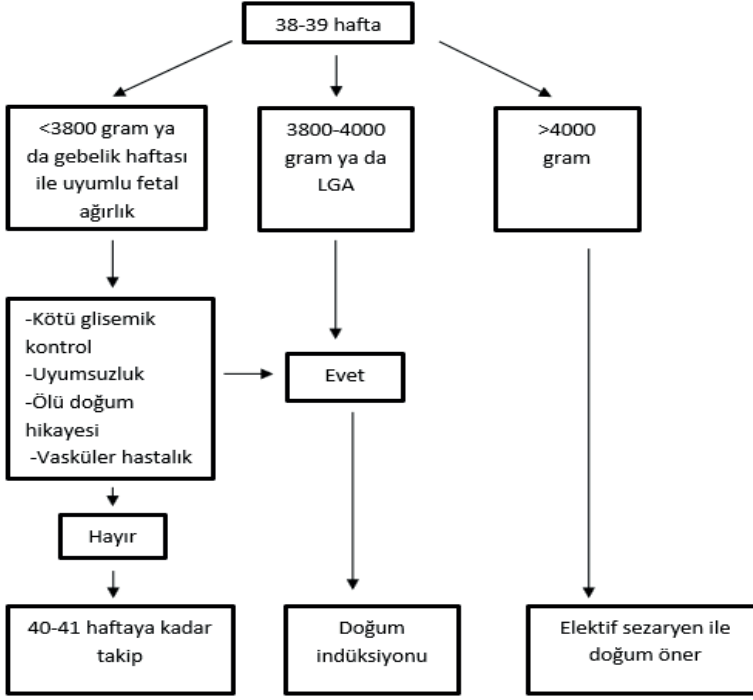
Yüksek insülin seviyeleri, beyin hücrelerinde geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Anormal glukoz metabolizması sonucunda kan ve idrardaki glukoz konsantrasyonları artar, bu da idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır[17].

GDM tanısı almış kadınların doğumdan sonraki beş yıl içinde tip 2 diyabet riski %18-50 oranında yükselmektedir [18].Hipergliseminin gebelik sonuçları üzerindeki etkilerini inceleyen Hiperglisemi ve Zararlı Gebelik Sonuçları (HAPO) çalışması, gebelik süresince glukoz seviyelerinin makrozomi, sezaryen doğum ve yenidoğan hipoglisemisi ile artan riskle ilişkili olduğunu doğrulamıştır[19]. Ayrıca, GDM tedavisinin maternal ve neonatal sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir[20].

6. Gestasyonel Diyabette Doğum Şekli Ve Zamanlaması

Diyabetik gebeliklerde doğum şeklinin planlanmasında, artmış omuz distosisi riski nedeniyle tahmini doğum ağırlığı FIGO'ya göre 4000 gram ve ACOG'a göre 4500 gramın üzerindeki gebelikler için elektif sezaryen

önerilmektedir[21]. NICE ise makrozomik fetus tespit edilen gebeliklerde, hasta ile vajinal ve sezaryen doğumun avantaj ve risklerini paylaşarak doğum şeklinin belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır[22].



Şekil 2: Pregestasyonel ve gestasyonel diyabetik gebelerde doğum zamanlaması.

7. Gestasyonel Diyabet Tedavisi ve Yönetimi

Tedavinin amacı, morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için normale yakın bir metabolik kontrol sağlamaktır. Gebelikte hafif düzeydeki glukoz intoleransının tedavisinin, özellikle makrozomi ve preeklampsi gibi perinatal sonuçlarda anlamlı iyileşmelere yol açtığı, yapılan randomize çalışmalarla gösterilmiştir[25]. Ancak, neonatal hipoglisemi ve ileride gelişebilecek kötü metabolik sonuçlar üzerinde herhangi bir etki gözlemlenmemiştir[26].

Gebelik süresince glisemik kontrol hedefleri; açlık plazma glukozu (APG) <95 mg/dl, öğün sonrası 1. saat <140 mg/dl ve 2. saat <120 mg/dl olarak belirlenmiştir[27]. Eğer yaşam tarzı değişiklikleri ile 1-2 hafta içinde glisemik hedeflere ulaşılamazsa, farmakolojik tedaviye başlanır. Tedavinin değerlendirilmesinde kan glukozu izleme büyük önem taşır. [28]

7.1. Medikal Nütrisyon Tedavisi

GDM'li gebelerde medikal beslenme tedavisi, beslenme uzmanı tarafından uygulanmalıdır. Bu tedavinin amacı, anneyi ketozisten koruyarak normoglisemiyi sağlamak ve maternal vücut kütle indeksine (VKİ) göre uygun kilo alımını desteklemek, ayrıca fetüs ve annenin sağlığını sürdürmektir[29].Günlük toplam kalori, ideal vücut ağırlığına göre ayarlanır. Klinik uygulamada, kadınların enerji ihtiyacı genellikle günde 1800-2500 Kcal olarak belirlenmektedir[30].

İnsülin direnci, sabah saatlerinde fizyolojik kortizol salınımının en yüksek olduğu zaman diliminde artış gösterir ve öğün sonrası glukoz seviyeleri doğrudan tüketilen karbonhidrat miktarına bağlıdır. Bu nedenle, karbonhidrat bazlı enerjinin günün ilerleyen saatlerinde daha fazla tüketilmesi, kahvaltının ise daha küçük bir öğün olarak planlanması önerilmektedir.

Öğle ve akşam yemekleri, günlük toplam kalori alımının yaklaşık %30'unu sağlayacak şekilde düzenlenmelidir. Kalan kalori, gün içinde ara öğünler aracılığıyla alınmalıdır[30].

Diyet içeriği ise %50-60 karbonhidrat, %10-20 protein ve %25-30 yağ oranlarıyla düzenlenmelidir[30].Gebelik süresince alınacak kilo ile ilgili öneriler, gebelik öncesi kiloya dayanır. Fazla kilolu kadınlar için (VKİ >29 kg/m²) yalnızca 7 kg artış önerilirken, düşük kilolu kadınlar (VKİ <19,8 kg/m²) için bu artış 18 kg'a kadar çıkabilir[31].

7.2. Egzersiz: Kas kitlesini artıran egzersizler, doku düzeyinde insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Bu sayede, hem açlık hem de öğün sonrası glukoz düzeylerini düşürür[32].

7.3. İnsülin: GDM'li gebelerin yaklaşık %15'inde sadece beslenme tedavisi ile glisemik hedeflere ulaşamaz ve bu durumda insülin ile farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulabilir. Ayrıca, gestasyonun 29-30. haftalarından sonra fetal abdominal çapın 70. persentilin üzerinde olması, farmakolojik tedavi gereksinimini belirleyen bir kriter olarak kullanılabilir[34].

Gebelikte kullanıma onaylanmış insülinler arasında orta etkili human NPH, uzun etkili analog insülin detemir, kısa etkili human regüler insülin ile hızlı etkili analoglar olan insülin aspart ve lispro bulunmaktadır[35].

Uzun etkili insülin analogu glarjinin gebelikte güvenli olduğu düşünülse de, randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle henüz gebelikte kullanımı onaylanmamıştır[36]. Regüler insüline kıyasla yaşam tarzında daha fazla esneklik sunması ve öğün sonrası glisemiyi daha iyi kontrol edebilmesi

nedeniyle hızlı etkili analog insülinler, farmakolojik tedavide önerilmektedir [37,38].

Postprandial glukoz düzeyleri yüksek olan bireylerde, tedaviye öğün öncesinde hızlı etkili analog insülin eklenebilir. Yoğun insülin tedavisi gerektiren durumlarda ise başlangıç dozu; ilk trimesterde ortalama 0,7 ü/kg, ikinci trimesterde 0,8 ü/kg ve üçüncü trimesterde ise 0,9-1 ü/kg'a kadar artış gösterebilir[39, 40].

APG 105-120 mg/dl ve 1. saat glukoz 120-160 mg/dl ise, 0,3-0,4 ü/kg dozunda orta etkili insülinin tek doz olarak gece uygulanması; APG >120 mg/dl ve 1. saat glukoz >200 mg/dl ise, 0,7 ü/kg/gün karışım insülinin iki dozda uygulanması önerilmektedir. Kontrol sağlanamayan durumlarda ise bazal-bolus tedavisi ile takip edilmesi önerilmektedir[41].

7.4. Gliburid: İnsan plasentası modelleriyle gerçekleştirilen araştırmalarda, gliburidi'nin plasentadan geçişinin oldukça düşük düzeylerde olduğu ortaya konmuştur[42]. Ayrıca, yapılan çalışmalarda, gliburidi ve metformin'in glukoz düzeylerini düşürmede ve gebeliğin olumsuz sonuçlarını azaltmada insülinler ile benzer etki gösterdikleri gözlemlenmiştir[43,44].

Hedef glisemik değerlere ulaşılamazsa, doz 5 mg'a yükseltilir. 3-7 gün sonra akşam dozu da 5 mg eklenir ve hedef değerler sağlanana kadar 5 mg'lık artışlarla maksimum 20 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Eğer bu dozlarla glisemik hedeflere ulaşılamazsa, tedaviye bazal insülin eklenmeli veya oral ajan kesilerek insülin tedavisine geçilmelidir[45,46]. Son dönemde gerçekleştirilen bir meta-analizde, gliburidin kullanımıyla neonatal hipoglisemi ve makrozomi risklerinin insülinle kıyaslandığında daha yüksek olduğu belirlenmiştir[47].

7.5. Metformin: Metforminin GDM tedavisinde, insülin ile benzer gebelik sonuçları sağladığı, ancak kilo artışını azalttığı ve maternal hipoglisemi riskini düşürdüğü gösterilmiştir[48]. Ancak bazı küçük, retrospektif kohort çalışmaları, metforminin perinatal kayıp ve preeklampsi oranlarını artırabileceğine dair bulgular sunmaktadır[49].

Kaynakça

1. American Diabetes Association (2015). Management of diabetes in pregnancy. Sec. 12. In Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 38 (Suppl. 1):S77-S79
2. Barbour LA. (2003). New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. J Obstet Gynaecol, 23:545.
3. Avcı Dursun, E. M., & Kızıltaş, G. (2019). Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2), 132-146.
4. Bunt JC, Tataranni PA, Salbe AD. (2005). Intrauterine exposure to diabetes is a determinant of hemoglobin A(1)c and systolic blood pressure in pima Indian children. J Clin Endocrinol Metab. 90:3225-9.
5. American Diabetes Association, Standards of medical care (2016). Glycemic targets, Diabetes Care, 39 (Suppl. 1) S39 S46.
6. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR. HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl Med 2008; 358:1991-2002
7. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2016;32(Suppl.1):13-61.
8. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consensus State Sci Statements 2013;29:1-31.
9. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. Diabetes Care 2011;34 :11-61.
10. Çelik, Ö. (2019). Gestasyonel diyabet tanı ve tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri*, 7(3), 24-27.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 7. baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 2015; p15-25.7.
12. Dursun, E. M. A., & Kızıltan, G. (2019). Gestasyonel Diyabet ve Risk Faktörleri. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(2), 132-146.
13. Karakaş Çelik, S., & Yamak, A. S. (2017). Gestasyonel Diyabette Genetik ve Epigenetik Değişimler. Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Zonguldak.
14. Bajaj K, Gross SJ. The genetics of diabetic pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(1):102-109.
15. Langer O. (2006) The Diabetes in Pregnancy Dilemma: Leading Change with Proven Solutions. University Press of America.

16. Hatfield L, Schwoebel A, Lynyak C. (2011) Caring for the infant of a diabetic mother. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 36:10–6.
17. Wei J, Gao J, Cheng J. (2014) Gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance pregnant women. *Pak J Med Sci*, 30:1203–8.
18. Kim C, Newton KM, Knopp RH. (2000) Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 25:1862–8.
19. HAPO Study Cooperative Research Group (2008). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Eng J Med*, 35:1991e2002.
20. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. (2009) A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, 361:1339e48.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201, Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018, 132(6):e228-e248.
22. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020 Dec 16. (NICE Guideline, No. 3.)
23. Yu L, Zeng XL, Cheng ML, Yang GZ, Wang B, Xiao ZW, et al. Quantitative assessment of the effect of pre-gestational diabetes and risk of adverse maternal, perinatal and neonatal outcomes. *Oncotarget.* 2017, 8(37):61048- 61056.
24. Arica, G., Buldum, D., Şahinoğlu, Z., & Taner, M. Z. (2024). Pregestastional Diyabet. Düzenleme tarihi: 3 Eylül 2024.
25. 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.
- 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.
26. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis 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.
27. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
28. Öztürk, F. Y., & Altuntaş, Y. (2015). Gestasyonel Diabetes Mellitus.
29. 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. *Dia-*

- betesCare 2008;31(Suppl 1):S61-78.30. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Gang A, et al. Nutritionprinciplesandrecommendations in diabetes. DiabetesCare 2004; 27(Suppl 1):S36-46.
31. Ashwal E, Hod M. Gestationaldiabetesmellitus:Wherearewenow? ClinicaChimicaActa2015;http://dx.doi.org/10.1016/j. cca.2015.01.021
32. Schneider SH, Ruderman NB. Exerciseand NIDDM. DiabetesCare1993;16:54.
33. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exerciseandtype 2 diabetes:theAmericanCollege of Sports MedicineandtheAmericanDiabetesAssociation:jointpositionstatement. DiabetesCare 2010;33:e147-67.
34. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modifiedtherapyforgestationaldiabetesusing-high-risk andlow-risk fetal abdominal circumferencegrowthtoselectstrictversusrelaxedmaternalglycemictargets. DiabetesCare 2007;30(Suppl 2):S200-5.
35. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brønsted L, Jovanovic L, et al. Maternalefficacyandsafetyoutcomes: a randomized, controlledtrialcomparing insulin detemirwith NPH insulin in 310 pregnantwomanwithtype 1 diabetes. DiabetesCare2012;35:2012-7.
36. Price N, Barlett C, Gillmer M. Use of insulin glargineduringpregnancy:acas-control pilot study.BJOG 2007;114:453-7.
37. AmericanDiabetesAssociation. Diagnosisandclassification of diabetesmellitus. DiabetesCare 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
38. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetesandpregnancy:anEndocrineSocietyClinicalPracticeGuideline. JCEM 2013;98:4227-49.
39. Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twicedailyversusfourtimesdaily insulin doseregimensfordiabetes in pregnancy:randomisedcontrolledtrial. BMJ 1999;319:1223-7.
40. Ashwal E, Hod M. Gestationaldiabetesmellitus:Wherearewenow? ClinicaChimicaActa2015;http://dx.doi.org/10.1016/j. cca.2015.01.021
41. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes mellitusvekomplikasyonlarının Tanı, Tedavi veİzlem kılavuzu-2013:27
42. Pollex EK, Feig DS, Koren G. Oral hypoglycemictherapy:understandingthemechanisms of transplacental transfer. J Matern Fetal Neonatal Med2010;23:224-8.
43. Berggren EK, Boggess KA. Oral agentsforthemanagement of gestationaldiabetes. ClinObstetGynecol2013;56:827-36.
44. Ryu RJ, Hays KE, HebertME.Gestationaldiabetesmellitusmanagementwith oral hypoglycemicagents. Semin Perinatol2014;38:508-15.

45. 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.
46. Rosenn BM. The glyburide report card. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:219-23.
47. 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.
48. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585.
49. Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med* 2000;17:507-11.