

ارتباط هموگلوبین گلیکوزیله با سرنوشت بارداری در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین

دکتر فریده اخلاقی^{۱*}، دکتر رضا رجبیان^۲، فاطمه طالبی^۳

۱. دانشیار گروه زنان، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استاد گروه غدد، مرکز تحقیقات غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۱۷ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۴/۱۲

خلاصه

مقدمه: دیابت یکی از مهمترین بیماری‌های طبی در بارداری می باشد و هموگلوبین گلیکوزیله میزان متوسط گلوکز خون در طی ۸-۴ هفته قبل از اندازه گیری در این بیماران را نشان می دهد. در مطالعات مختلف ارتباط قابل ملاحظه ای بین میزان هموگلوبین گلیکوزیله و میزان عوارض مختلف بارداری مشاهده شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی سرنوشت مادر، جنین و نوزاد در ارتباط با میزان متوسط هموگلوبین گلیکوزیله در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین انجام شد.

روش کار: این مطالعه آینده نگر در سال ۱۳۸۳ بر روی ۳۱ زن مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در مرکز تحقیقات دیابت خراسان انجام شد. ابتدا مشخصات فردی و سوابق مامائی شرکت کنندگان ثبت شد. میزان هموگلوبین گلیکوزیله مادران در سه نوبت (سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری) اندازه گیری و افراد بر اساس میزان متوسط هموگلوبین گلیکوزیله به چهار گروه تقسیم شدند عوارض جنینی و نوزادی شامل سقط جنین، ناهنجاری های مادرزادی، ماکروزومی، مرده زایی، هیپوکسمی، هیپوگلیسمی، دیسترس تنفسی جنین و همچنین عوارض مادری شامل پره اکلامپسی، پلی هیدروآمیوس، زایمان پیش از موعد، بروز رتینوپاتی دیابتی در طی بارداری و روش زایمان تعیین و ثبت شد. ارتباط بین عوارض جنینی، نوزادی و مادری با میزان متوسط هموگلوبین گلیکوزیله با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۵/۱۱) و آزمون تی دانشجویی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سنی مادران ۲۴/۵ سال بود که ۴۱/۹٪ از آنان نخست باردار بودند. متوسط هموگلوبین گلیکوزیله در ۴۱/۹ درصد از افراد مساوی و یا بیشتر از ۱۰٪ بود و تنها در ۱۲/۹ درصد از آنان در محدوده طبیعی و بین ۷/۶٪ - ۴/۶٪ قرار داشت. بین میزان متوسط هموگلوبین گلیکوزیله و بروز عوارض مادری و جنینی شامل سقط، مرده زایی، ماکروزومی، ناهنجاری مادرزادی، دیسترس تنفسی جنین و همچنین پره اکلامپسی، پلی هیدروآمیوس، زایمان پیش از موعد و بروز رتینوپاتی دیابتی ارتباط معنی داری وجود نداشت، اما بیشتر این عوارض با هموگلوبین گلیکوزیله بالاتر از ۱۰٪ همراه بود. تنها بروز دیسترس تنفسی جنین با میزان هموگلوبین گلیکوزیله در محدوده نرمال وجود داشت. اما بین بروز زایمان پیش از موعد و هموگلوبین گلیکوزیله ارتباط معنی داری وجود داشت (p=۰/۰۳۴). عارضه هیپوکسمی هم در هیچ یک از نوزادان متولد شده مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بروز عوارض مادری، جنینی و نوزادی به جز هیپوکسمی و دیسترس تنفسی جنین با هموگلوبین گلیکوزیله بالاتر از نرمال همراه بود. اما بین بروز زایمان پیش از موعد و میزان هموگلوبین گلیکوزیله ارتباط معنی داری وجود داشت.

کلمات کلیدی: دیابت وابسته به انسولین، عوارض جنینی، عوارض مادری، عوارض نوزادی، هموگلوبین گلیکوزیله

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فریده اخلاقی؛ بیمارستان ام البنین (س)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱۱-۲۲۳۱۴۴۴

پست الکترونیک: Akhlaghif@mums.ac.ir

مقدمه

دیابت یکی از مهمترین بیماری‌های طبی در طول بارداری می‌باشد و دیابت وابسته به انسولین^۱ (IDDM) حدود ۶-۱۰ درصد از انواع دیابت را در سنین باروری تشکیل می‌دهد. جنین‌های زنان باردار مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در معرض خطر ابتلاء به ناهنجاری‌های مادرزادی هستند و این ثانوی به افزایش قند خون در دوران رویانی از بارداری می‌باشد. میزان بروز ناهنجاری‌های شدید مادرزادی در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین بین ۶ تا ۱۰ درصد می‌باشد که ۳-۵ برابر سایر زنان است (۱). اعتقاد عمومی بر این است که کنترل ضعیف دیابت در دوران قبل از بارداری و همچنین در اوایل بارداری باعث افزایش بروز ناهنجاری‌های شدید مادرزادی می‌شود به گونه‌ای که در آن دسته از زنانی که در دوره حول و حوش لقاح تحت کنترل بوده‌اند، میزان ناهنجاری‌های جنینی در آنان ۵ درصد است، در حالی که این میزان در گروهی که در طی دوره رویانی از بارداری، دیابت کنترل شده نداشتند، ۹ درصد می‌باشد (۲). میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C)^۲ که به صورت درصدی از هموگلوبین کل بیان می‌شود، نشانه‌ای از وضعیت میزان متوسط قند خون در طی ۸-۴ هفته قبل از اندازه‌گیری بوده و از اندازه‌گیری آن جهت کنترل قند خون در طی ۲-۱ ماه قبل استفاده می‌شود. میزان HbA1C کمتر از ۷٪ در بیماران دیابتی، ایده‌آل در نظر گرفته می‌شود. در مطالعات مختلف، بین میزان HbA1C و عوارض مختلف بارداری ارتباط معنی‌داری مشاهده می‌شود، به گونه‌ای که در یک مطالعه اندازه‌گیری HbA1C می‌تواند به میزان زیادی زنان در معرض خطر جهت سرنوشت بد مامایی همراه با دیابت را مشخص نماید (۳). از طرفی تأثیر کنترل مناسب گلوکز خون که با گلوکز قبل و بعد از غذا و همچنین میزان HbA1C سنجیده می‌شود، در سرانجام موفق بارداری در زنان مبتلا به دیابت مشاهده شده است (۴). با توجه به این که در جامعه ما اکثر بیماران دیابتی، بدون مشاوره قبل از بارداری و کنترل مناسب گلوکز خون و آمادگی

جهت باردار شدن و با یک بارداری ناخواسته مراجعه می‌کنند، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین متوسط HbA1C در حین بارداری با عوارض مادری و جنینی در مادران باردار مبتلا به دیابت وابسته به انسولین بررسی و مقایسه آن با سایر مطالعات مشابه انجام شد.

روش کار

این مطالعه آینده‌نگر در سال ۱۳۸۳ بر روی ۳۱ زن باردار مبتلا به دیابت وابسته به انسولین که در مرکز تحقیقات دیابت خراسان تحت مراقبت‌های دوران بارداری بودند، انجام شد. حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه تعیین و نمونه برداری به طریق ساده از میان مراجعین واجد شرایط انجام شد. بیماران پس از آگاهی از شرایط و مدت زمان مطالعه، با رضایت کامل وارد مطالعه شدند. ابتدا مشخصات بیماران نظیر سن، تعداد بارداری و مدت ابتلاء به دیابت در پرونده ثبت شد و تمام آنان از نظر چشم، کلیه و قلب و عروق توسط متخصصین مربوطه مورد بررسی قرار گرفتند و نتایج بررسی‌ها نیز ثبت شد. در طی بارداری زنان به طور منظم هر هفته یا هر دو هفته یک بار (برحسب لزوم) به مرکز تحقیقات دیابت مراجعه می‌کردند و مراقبت‌های دوران بارداری، تست‌های ارزیابی سلامت جنین و تنظیم قند خون آنان توسط متخصصین زنان انجام و بر حسب ضرورت با متخصص غدد نیز مشاوره انجام می‌شد. میزان HbA1C بیماران در سه نوبت (سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری) اندازه‌گیری و از نظر بروز رتینوپاتی دیابتی توسط متخصص چشم مورد معاینه قرار گرفتند. بیماران بر حسب متوسط قند خون در بارداری و میزان HbA1C به چهار گروه تقسیم شدند. سرنوشت بارداری در جنین و نوزاد از نظر میزان سقط جنین، بروز ناهنجاری‌های مادرزادی، میزان مرده زایی، هیپوکلسمی، هیپوگلیسمی و دیسترس تنفسی بررسی و ثبت شد.

عوارض مادری نیز شامل پره اکلامپسی، پلی‌هیدروآمیوس، زایمان پیش از موعد و بروز رتینوپاتی دیابتی در طی بارداری ثبت و نوع زایمان آنان نیز بررسی شد. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) و آزمون‌های آماری تی دانشجویی مورد

¹ Insulin Dependent Diabetes Mellitus

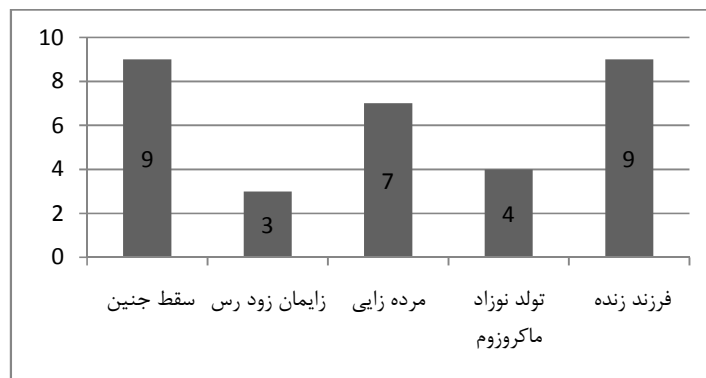
² Glycosylated hemoglobin A1C

بارداری اول، ۱۰ نفر (۳۲/۳٪) بارداری دوم، ۴ نفر (۱۲/۹٪) بارداری سوم، ۳ نفر (۹/۷٪) بارداری چهارم و ۱ نفر (۳/۲٪) بارداری پنجم را می گذرانیدند. سابقه مامایی افراد از نظر میزان سقط جنین، زایمان زودرس، مرده زایی، تولد نوزاد ماکروزوم و تعداد فرزند زنده بررسی و نتایج آن در نمودار ۱ نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل قرار گرفت و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

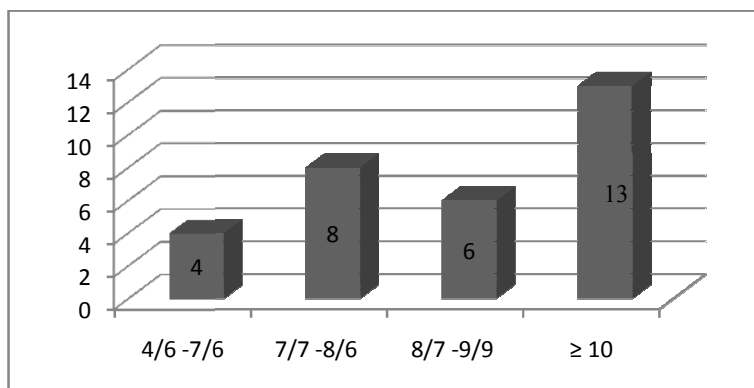
در این مطالعه میانگین سنی مادران ۲۴/۵ سال بود که حداقل سن آنان ۱۸ سال و حداکثر سن آنان ۳۲ سال بود. از نظر تعداد بارداری، ۱۳ نفر (۴۱/۹٪) از این زنان



نمودار ۱- سرنوشت بارداری در بارداری های قبلی در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین شرکت کننده در مطالعه

HbA1C مساوی یا بیش از ۱۰٪ تقسیم بندی شدند که نتایج آن در نمودار ۲ ارائه شده است.

مادران بر اساس متوسط میزان HbA1C به ۴ گروه تقسیم شدند که تقریباً نیمی از بیماران شرکت کننده در مطالعه در گروه کنترل بد قند خون و با میزان



نمودار ۲- میزان متوسط HbA1C در طی بارداری در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین شرکت کننده در مطالعه

موعد نیز در ۸ مورد مشاهده شد که فقط ۲ مورد در سطح HbA1C کمتر از ۷/۶٪ اتفاق افتاد و ۶ مورد دیگر در سطح هموگلوبین گلیکوزیله بیش از ۷/۶٪ وجود داشت که تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/034$). میزان بروز ماکروزومی در نوزادان، ۲ مورد بود که هر دو مورد آن با HbA1C

سپس ارتباط بین میزان سقط جنین با میزان متوسط HbA1C تعیین شد که در ۲ مورد سقط جنین با هموگلوبین گلیکوزیله بالاتر از ۸/۷٪ حاصل شد. ناهنجاری مادرزادی جنینی در یک نوزاد و آن هم با متوسط HbA1C بیشتر از ۱۰٪ مشاهده شد. میزان مرده زایی در ۵ مورد و همه در گروه HbA1C مساوی یا بالاتر از ۸/۷٪ حاصل شد. زایمان پیش از

بیماران از نظر عوارض مادری نیز بررسی شدند که ۴ زن پره اکلامپسی داشتند و HbA1c در ۷۵٪ آنها در سطح ۸/۷٪ و بالاتر بود. پلی هیدروآمنیوس در ۲ مورد مشاهده شد که هر دو در سطح HbA1c ۷/۷٪ و بالاتر بود. رتینوپاتی نیز در ۱ نفر و آن هم با HbA1c بیشتر از ۱۰٪ وجود داشت. ارتباط بین HbA1c و عوارض مادری در جدول ۱ نشان داده شده است.

۷/۷٪ و بالاتر بود. نتایج بررسی ارتباط بین HbA1c و عوارض جنینی در جدول ۱ نشان داده شده است. در بین نوزادان متولد شده ۲ نوزاد سندرم دیسترس تنفسی و ۴ نوزاد هیپوگلیسمی داشتند که همه موارد در سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۷/۷٪ و بالاتر بود. در هیچ یک از نوزادان متولد شده هیپوکلسمی مشاهده نشد. ارتباط بین هموگلوبین گلیکوزیله و عوارض نوزادی در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱- ارتباط بین مقادیر مختلف متوسط هموگلوبین گلیکوزیله و بروز عوارض جنینی، نوزادی و مادری در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین تحت مراقبت در مرکز تحقیقات دیابت خراسان

سطح معنی داری	میزان متوسط هموگلوبین گلیکوزیله				بروز عوارض جنین، نوزادی و مادری
	≥۱۰	۸/۷-۹/۹	۷/۷-۸/۶	۴/۶-۷/۶	
۰/۶۲۱	۱	۱	۰	۰	سقط
۰/۰۳۴	۳	۰	۳	۲	زایمان زودرس
۰/۱۶۳	۲	۳	۰	۰	مرده زایی
۰/۷۰۸	۱	۰	۱	۰	ماکروزومی
۰/۷۱۷	۱	۰	۰	۰	ناهنجاری مادرزادی
۰/۳۱	۰	۰	۱	۱	دیسترس تنفسی
۰/۳۹۳	۲	۰	۲	۰	هیپوگلیسمی
۰	۰	۰	۰	۰	هیپوکلسمی
۰/۶۴۷	۲	۱	۰	۱	پره اکلامپسی
۰/۷۰۸	۱	۰	۱	۰	پلی هیدروآمنیوس
۰/۷۱۷	۱	۰	۰	۰	رتینوپاتی

دقیق تر باشد، میزان HbA1c به مقدار آن در افراد غیر دیابتی نزدیک تر است. البته میزان متوسط HbA1c در بارداری تغییر می کند و در زمان بارداری کمتر از زمان غیر بارداری است، به طوری که در زنان سالم در سه ماهه اول حداکثر HbA1c ۵ درصد و در سه ماهه دوم حداکثر ۶ درصد می باشد (۷).

در بارداری هایی که با میزان بالایی از هموگلوبین گلیکوزیله همراه بوده، عوارض خطرناکی چون مرگ های پری ناتال و یا ناهنجاری های مادرزادی مشاهده می شود (۸). چنانکه نیلسن و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه خود، یک ارتباط خطی بین میزان HbA1c و خطر بروز عوارض در طی بارداری مشاهده کردند و نشان دادند که هر ۱٪ افزایش در میزان HbA1c، خطر بروز عوارض بارداری را ۵/۵٪ افزایش می دهد (۹). در مطالعه حاضر میزان سقط جنین حدود ۶/۷٪ بود که کمتر از میزان سقط جنین (۸/۸٪) در مطالعه دان و همکاران می باشد

از نظر روش ختم بارداری، ۲۲ نفر (۷۴/۲٪) به طریقه سزارین و ۴ نفر (۱۲/۹٪) به روش طبیعی زایمان کردند.

بحث

دیابت بارداری با افزایش خطر بروز عوارض مادری و جنینی شامل سقط، پره اکلامپسی، ناهنجاری های جنینی و زایمان زودرس همراه می باشد (۵). کنترل مناسب گلوکز خون در بارداری های پر خطر به علت ابتلاء به دیابت جهت سرنوشت بهتر بارداری بسیار مهم است (۶). HbA1c که به صورت درصدی از هموگلوبین کل بیان می شود، به طور معمول ۸۰ درصد از کل هموگلوبین گلیکوزیله را تشکیل می دهد و میزان آن در افراد غیر دیابتی در حدود ۶-۵ درصد می باشد. میزان متوسط HbA1c بازتاب کاملی از میزان کنترل قند خون طی ۸-۴ هفته قبل از اندازه گیری آن است، به گونه ای که هر چه در افراد دیابتی کنترل قند خون

زایمان پیش از موعد را کاهش دهد (۱۶). در مطالعه اکبوم و همکاران (۲۰۰۸) نیز که به بررسی میزان HbA1c در هر سه ماهه از بارداری و پیشگویی احتمال زایمان پیش از موعد پرداخته بود، مشخص شد که از HbA1c در سه ماهه سوم می توان به عنوان یک عامل پیشگویی کننده مهم زایمان پیش از موعد استفاده کرد (۱۷). کریستین سن و همکاران (۲۰۱۰) نیز در مطالعه خود به این نتیجه رسید که مدت ابتلاء به دیابت و میزان HbA1c بیش از ۷٪ به عنوان پیشگویی کننده بروز زایمان زودرس می باشند (۱۸). در مطالعه حاضر سندرم دیسترس تنفسی در بین نوزادان متولد شده ۶/۷٪ بود که یک مورد در سطح HbA1c بین ۷/۶٪-۴/۶٪ و یک مورد در سطح هموگلوبین گلیکوزیله بین ۷/۷٪-۸/۶٪ ایجاد شد. هیپوگلیسمی در ۱۳/۳٪ از نوزادان متولد شده اتفاق افتاد که ارتباط معنی داری با میزان HbA1c نداشت، البته تایلور و همکاران نیز در مطالعه خود به نتیجه مشابه رسید (۱۹). از بین عوارض مادری، پره اکلامپسی در ۴ مورد (۱۳/۳٪) مشاهده شد که ۳ مورد آن در HbA1c بالای ۸٪ اتفاق افتاد، اما از نظر آماری ارتباط معنی داری مشاهده نشد. البته در مطالعه دیگری که بر روی ۱۳۱ زن مبتلا به دیابت وابسته به انسولین در طی ۱۰ سال انجام شد، ارتباط معنی داری بین HbA1c و میزان بروز پره اکلامپسی وجود داشت و میزان متوسط HbA1c نیز در مبتلایان به پره اکلامپسی بیشتر بود (۲۰).

در مطالعه حاضر، میزان بروز پلی هیدروآمیوس ۶/۷٪ بود که بسیار کمتر از مطالعه تیلور و همکاران بود، اما ارتباط معنی داری در این مورد مشاهده نشد (۱۹). رتینوپاتی دیابتی در این مطالعه در یک مورد و آن هم با HbA1c بین ۱۰٪ و بیش از ۱۰٪ اتفاق افتاد که شبیه با میزان رتینوپاتی (۱۰٪) در مطالعه مشابه می باشد (۲۱). در مطالعه اورس و همکاران در بیمارانی که کنترل قند خون خوبی در دوران بارداری داشتند یعنی کسانی که در ۷۵٪ موارد HbA1c آنها کمتر از ۷٪ بود روش ختم بارداری به طریقه سزارین ۴۴٪ بود اما در مطالعه حاضر این میزان دو برابر بود که با توجه به کنترل بد قند خون در بیماران ما قابل توجیه است (۲۲).

(۱۰). همچنین از بین نوزادان متولد شده از بیماران، فقط یک مورد (۷/۷٪) ناهنجاری مادرزادی و آن هم با HbA1c متوسط بیش از ۱۰٪ اتفاق افتاد که نسبت به مطالعه ساهونن و همکاران که میزان ناهنجاری مادرزادی در بیماران مبتلا به دیابت وابسته به انسولین ۴/۲٪ بود، دو برابر می باشد ضمناً در مطالعه آنان نیز متوسط میزان HbA1c زنان با تولد نوزاد با ناهنجاری مادرزادی نسبت به زنان با تولد فرزند سالم بیشتر بود (۱۱). مطالعه استابس و همکاران نشان داد که حتی یک افزایش جزئی در میزان HbA1c در ابتدای بارداری، خطر بروز ناهنجاری های مادرزادی را تا ۳ برابر افزایش می دهد (۱۲). میلر و همکاران (۲۰۰۳) نیز طی مطالعه ای بیماران خود را بر حسب میزان HbA1c به دو گروه تقسیم کردند که میزان ناهنجاری های مادرزادی در گروه با هموگلوبین کمتر یا مساوی ۸/۵٪ در حدود ۳/۴٪ و در گروه با هموگلوبین بالاتر، بیش از ۹/۵٪ بود (۱۳). در مطالعه دیگری نیز میزان بروز ناهنجاری مادرزادی ۱۲/۳٪ بود (۱۴).

در مطالعه حاضر میزان بروز ماکروزومی در نوزادان ۶/۷٪ بود در حالی که در مطالعه اورس و همکاران که بیمارانشان در ۷۵٪ موارد HbA1c کمتر از ۷٪ داشتند، میزان بروز ماکروزومی ۴۵٪ بود. البته در مطالعه حاضر فقط ۷/۶٪ بیماران هموگلوبین گلیکوزیله کمتر از ۷/۶٪ داشتند و در ۴۲٪ موارد بیش از ۱۰٪ بود که این نشانه کنترل ضعیف دیابت و تغییرات عروقی و در نتیجه بروز کم ماکروزومی در این بیماران است (۱۵). زایمان پیش از موعد در این مطالعه در ۲۶/۷٪ افراد مشاهده شد که ۵ مورد از آنها در سطح هموگلوبین گلیکوزیله ۸٪ و ۳ مورد سطح HbA1c بالای ۸٪ وجود داشت که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود و با مطالعه کوویلام و همکاران که میزان HbA1c در گروه با زایمان پیش از موعد ۸/۱٪ و بیش از گروه با زایمان ترم (۷/۴٪) بود، قابل مقایسه می باشد. همچنین در مطالعه کوویلام با استفاده از آمار مشخص شد که هر ۱٪ افزایش در میزان HbA1c خطر زایمان پیش از موعد را ۳۷٪ افزایش می دهد. کنترل ضعیف قند خون باعث افزایش میزان زایمان پیش از موعد شده و کنترل دقیق دیابت می تواند میزان

نتیجه گیری

سرنوشت مادر، جنین و نوزاد با میزان متوسط HbA1c در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین ارتباط دارد و بروز سقط جنین، ناهنجاری های مادرزادی، ماکروزومی، مرده زایی، هیپوگلیسمی نوزادی، پره اکلامپسی، پلی هیدروآمنیوس و بروز رتینوپاتی دیابتی در موارد هموگلوبین گلیکوزیله بالا افزایش می یابد. بین میزان

بروز زایمان پیش از موعد و میزان متوسط HbA1c در طی بارداری ارتباط معنی دار بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه جهت اخذ دکتری عمومی از دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد. بدینوسیله از پرسنل محترم مرکز تحقیقات دیابت خراسان که در جمع آوری اطلاعات ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

- Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003 Oct;102(4):857-68. Review.
- Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001 Aug;94(8):435-44.
- Katon J, Williams MA, Reiber G, Miller E. Antepartum A1C, maternal diabetes outcomes, and selected offspring outcomes: an epidemiological review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011 May;25(3):265-76.
- Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011 Dec;40(4):727-38.
- Balaji V, Seshiah V. Management of diabetes in pregnancy. *J Assoc Physicians India* 2011 Apr;59 Suppl:33-6.
- de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obste Gynaecol* 2011 Feb;25(1):65-76.
- Radder JK, van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med* 2005 Jul- Aug;63(7):256-9.
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, et al. Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004 Dec;27(12):2819-23.
- Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 Dec;29(12):2612-6.
- Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003 Sep;20(9):734-8.
- Stubbs SM, Doddridge MC, John PN, Steel JM, Wright AD. Haemoglobin A1 and congenital malformation. *Diabet Med* 1987 Mar-Apr;4(2):156-9.
- Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000 Jan;43(1):79-82.
- Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1158-63.
- Akhlaghi F, Hamed A. Comparison of maternal and fetal/neonatal complication in gestational and pregestational diabetes mellitus. *Acta Medica Iranica* 2005;43(4) : 263-267.
- Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002 Nov;45(11):1484-9.
- Gunton JE, McElduff A, Sulway M, Stiel J, Kelso I, Boyce S, et al. Outcome of pregnancies complicated by pre-gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 Feb;40(1):38-43.
- Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Jensen DM, Mathiesen ER. Elevated third-trimester haemoglobin A1c predicts preterm delivery in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2008 Sep-Oct;22(5):297-302.
- Christiansen MS, Hesse D, Ekbom P, Hesse U, Damm P, Hommel E, et al. Increased urinary orosomuroid excretion predicts preeclampsia in pregnant women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Jul;89(1):16-21.
- Taylor R, Lee C, Kyne-Grzebalski D, Marshall SM, Davison JM. Clinical outcomes of pregnancy in women with type 1 diabetes(1). *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):537-41.
- Starcevic V, Djelmis J. [Glycemic control and the risk of preeclampsia in women with gestational diabetes mellitus] [Article in Croatain]. *Acta Med Croatica* 2004;58(5):367-71.
- Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. [Maternal and fetal outcome] [Article in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002 Oct;31(6 Suppl):4S30-4S8. Review.
- Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004 Apr 17;328(7445):915.