

27. SLADKORNA BOLEZEN V NOSEČNOSTI

Marjeta Tomažič, Alenka Sketelj

(nespremenjeno poglavje iz Smernic 2011)

S sladkorno boleznijo v nosečnosti se srečujemo vse pogosteje, ker se ženske odločajo za nosečnost v kasnejših letih, hkrati pa zbolevajo za sladkorno boleznijo tipa 2 v zgodnejšem življenjskem obdobju. Sladkorna bolezen pomeni večje tveganje za zaplete v nosečnosti, med porodom in pri otroku, pri katerem je še posebej povečano tveganje za prirojene nepravilnosti.

PRIPOROČILA

Svetovanje pred nosečnostjo

1. Z bolnico s sladkorno boleznijo v rodni dobi se vsaj enkrat na leto pogovorimo o načrtovanju nosečnosti in po potrebi svetujemo kontracepcijo. Pred načrtovano nosečnostjo ji omogočimo usmerjeno obravnavo (*Dodatek 1*) (9-11). (A, I)

Odkrivanje sladkorne bolezni v nosečnosti

2. Ob prvem pregledu vsaki nosečnici določimo glukozo v krvi na tešče ali glukozo v naključnem vzorcu (4). (E*, I)

Če ob prvem pregledu ne potrdimo sladkorne bolezni ali nosečnostne sladkorne bolezni (Tabela 1), opravimo obremenilni glukozni tolerančni test s 75 g glukoze v obdobju med 24. in 28. tednom (4). (E*, I)

Diagnostika sladkorne bolezni v nosečnosti

A. Prvi pregled: določitev glukoze na tešče ali v naključnem vzorcu.

1. Sladkorna bolezen je prisotna če je:

- glukoza na tešče ≥ 7 mmol/l ali
- glukoza v naključnem vzorcu $\geq 11,1$ mmol/l.

2. Nosečnostna sladkorna bolezen je prisotna, če je glukoza na tešče $\geq 5,1$ mmol/l.

Nosečnostna sladkorna bolezen (NSB) je tista sladkorna bolezen, ki se pojavi v nosečnosti in dosežene glikemije na tešče ali v 75 g OGTT testu dosegajo dogovorjene diagnostične vrednosti za nosečnostno sladkorne bolezni, ne dosegajo pa tistih glikemij, ki so kriterij za postavitve diagnoze sladkorne bolezni.

B. 24.-28. teden nosečnosti: vsem, ki v tej nosečnosti niso imele ugotovljene sladkorne bolezni ali nosečnostne sladkorne bolezni, opravimo 2-urni 75 g OGTT.

1. Sladkorna bolezen je prisotna, če je glukoza na tešče ≥ 7

mmol/l.

2. Nosečnostna sladkorna bolezen je prisotna, če je dosežena ali presežena vsaj ena diagnostična vrednost (4): (E*, I)

Diagnostične vrednosti testa

| | |
|----------|--------|
| glukoza | mmol/l |
| na tešče | 5,1 |
| 1h | 10,0 |
| 2h | 8,5 |

Ukrepi v nosečnosti

3. Pojasnimo pomen urejenosti glikemije, tveganje za pojav kroničnih zapletov sladkorne bolezni oziroma njihovo napredovanje in pomen zdravljenja pridruženih bolezni (5-8). (E*, I)
4. Preverimo zdravila, ki jih redno jemlje. Ukinemo tista, ki so v nosečnosti kontraindicirana in jih nadomestimo s primernimi (5-8). (E*, I)
5. Nosečnice, ki so imele sladkorno bolezen znano pred zanositvijo ali jo odkrijemo ob prvem pregledu in niso imele pregledanega očesnega ozadja 12 mesecev pred zanositvijo, napotimo na pregled očesnega ozadja čim prej, sicer pa v prvem trimesečju in v 28. tednu, če je prvi pregled normalen. Če so prisotne spremembe na očesnem ozadju, sledijo pregledi po presoji oftalmologa (6). (E*, I)
6. Svetujemo individualno predpisano energetsko opredeljeno zdravo prehrano, ki zagotavlja primerno porazdelitev hranil, ustrezen energetski vnos, primerno količino beljakovin, ogljikovih hidratov in mikrohranil (8). (E*, I) Priporočamo izbor živil z nizkim glikemičnim indeksom (26). (C, I) Vsem nosečnicam, ki nimajo kontraindikacij za telesno aktivnost, priporočamo vsakodnevno 30 minut zmerne aerobne telesne aktivnosti (8). (E*, I)
7. Pojasnimo pomen ketonov v urinu kot pokazatelja nezadostnega energijskega vnosa ali neprimerne razporeditve obrokov. Svetujemo njihovo določanje na tešče in pred večerjo. Cilj je odsotnost ketonurije (8). (E*, I) Upoštevamo tudi druge možne vzroke za ketonurijo (hiperglikemija, hipoglikemija).
8. Zagotovimo nadzor nad kroničnimi zapleti in pridruženimi boleznimi (5-8). (E*, I)
9. Zagotovimo ustrezno perinatalno obravnavo (6-8). (E*, I)

10. Pogostnost obiskov pri diabetologu načrtujemo glede na urejenost glikemije, praviloma na dva do štiri tedne. (E, I)
11. Svetujemo samokontrolo glukoze v krvi pred glavnimi obroki in 90 minut po glavnih obrokih. Ciljne vrednosti glukoze na tešče so med 3,5 in 5,3 mmol/l, po obrokih \leq 6,6 mmol/l, če jih je mogoče varno doseči. Če je koncentracija glukoze v krvi na tešče nad 5,3 mmol/l ali po obrokih nad 6,6 mmol/l, uvedemo medikamentozno zdravljenje oziroma ga ustrezno intenziviramo. (E, I)
12. Izmerimo HbA1c na 4 do 8 tednov (5). (E*) Ciljna vrednost HbA1c je manj kot 6,0 %, če jo je mogoče varno doseči (8). (E*, I)
13. Insulin je prvi izbor medikamentoznega zdravljenja. Pri izbiri insulinskih pripravkov upoštevamo trenutno veljavne omejitve za predpisovanje v nosečnosti (5). (E*, I) Dosedanje raziskave o uporabi metformina in glibenklamida v nosečnosti niso potrdile nevarnosti za nosečnico in plod in ju predpišemo, če zdravljenje z insulinom ni možno (5). (E*, I)
14. Če s funkcionalno insulinsko terapijo z injiciranjem insulina večkrat dnevno ne dosežemo ciljne urejenosti glikemije, razmislimo o uvedbi kontinuirane podkožne infuzije insulina (5). (E*, I)
15. Redno merimo krvni tlak, ciljna vrednost je manj kot 130/80 mmHg. Zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema je kontraindicirano (5). (E*, I)

Porod in poporodno obdobje

16. Kadar je med porodom potrebno zdravljenje z insulinom, ga dajemo v kontinuirani intravenski infuziji (5-8). (E*, I)
17. Poskrbimo za neonatalno oskrbo novorojenca (5-8). (E*, I)
18. Večina žensk, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen, po porodu ne potrebuje medikamentoznega zdravljenja.
19. Ženskam s sladkorno boleznijo tipa 2 svetujemo pogosto določanje glukoze v krvi in ustrezno zmanjšanje odmerkov insulina, saj se potreba po insulinu zmanjša takoj po porodu (5, 6). (E*, I)
20. Skrbno izbiramo zdravila, ki so potrebna in upoštevamo tveganje za prehajanje v mleko. Zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema je kontraindicirano (8). Metformin, glibenklamid in glipizid pri doječi ženski lahko uporabimo (5). (E*, I)

21. Ženskam, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen, izmerimo koncentracijo glukoze na tešče 2. do 3. dan po porodu. Pri normalni koncentraciji glukoze na tešče, žensko opozorimo na večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in ji svetujemo zdrav življenjski slog.

22. Vsem ženskam, ki smo jim v nosečnosti ugotovili sladkorno bolezen ali nosečnostno sladkorno bolezen, določimo glukozo na tešče 6 tednov po porodu (6). (E*, I) Ženskam, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen, izvajamo teste za odkrivanje sladkorne bolezni kot je dogovorjeno za populacijo z večjim tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2.

Dodatek 1. Vsebina prekoncepcijskega svetovanja

- izobraževanje o zdravljenju in potrebnih pregledih v nosečnosti,
- optimizacija glikemije, ciljni HbA1c < 6,5 odstotka (DCCT-metoda),
- prekinitev zdravljenja s peroralnimi antiglikemiki in začetek zdravljenja z insulinom,
- optimizacija krvnega tlaka (< 130/80 mmHg),
- prenehanje zdravljenja z zaviralci renin–angiotenzinskega sistema (zamenjava z: metildopa, nifedipin XL, labetalol),
- prenehanje zdravljenja s statini in fibrati,
- pregledi za odkrivanje retinopatije in nefropatije,
- pregled delovanja ščitnice,
- prenehanje kajenja, omejitev vnosa alkoholnih pijač,
- svetovanje preventivnega jemanja folne kisline (odmerek 5 mg dnevno).

Dodatek 2: Navodila za izvedbo 75 g OGTT v nosečnosti

Nosečnica mora imeti vsaj tri dni običajno prehrano brez omejitev in mora biti običajno telesno dejavna. Pred pričetkom testa mora biti 8 ur tešča. Priporočeno je, da test pričnemo izvajati med 7. in 9. uro zjutraj. Pred pričetkom testa preverimo, če je bila 8 ur tešča. Odvzamemo vzorec venske krvi in določimo koncentracijo glukoze. Če je vrednost < 5,1 mmol/l, nadaljujemo test. Vrednost glukoze ≥ 5,1 mmol/l že zadostuje za diagnozo nosečnostne sladkorne bolezni in OGTT ni treba napraviti. Če pa je koncentracija glukoze na tešče ≥ 7 mmol/l, ima nosečnica sladkorno bolezen, ki je bila prisotna že pred nosečnostjo in ni bila odkrita. Vse nosečnice z vrednostjo na tešče pod 5,1 mmol/l popijejo 75 g glukoze raztopljene v 250 - 300 ml vode. Tekočino naj nosečnica po požirkih zaužije v 5 minutah. Koncentracije glukoze določimo z encimsko metodo v venski plazmi ali serumu.

UTEMELJITEV

Prevalenca sladkorne bolezni tipa 2 v svetu narašča in zato narašča število žensk v rodni dobi, ki ima to bolezen. V razvitih državah jo ima že 8% oseb mlajših od 44 let, v nerazvitih državah pa 25% (1), posledično narašča tudi število nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 2 (2, 3).

Sladkorna bolezen v nosečnosti lahko bistveno poslabša potek in izid nosečnosti. Ženske s prisotno sladkorno boleznijo pred nosečnostjo je treba seznaniti, kako sladkorna bolezen vpliva na nosečnost in tudi, kako nosečnost vpliva na sladkorno bolezen (5-8). Ženske s sladkorno boleznijo, ki nameravajo zanositi, je treba seznaniti, da bo dobra urejenost glikemije med zanositvijo in v zgodnji nosečnosti zmanjšala tveganje za splav, prirojene nepravilnosti, mrtvorojenost in neonatalno smrt. Pomembno je pojasniti, da je tveganje mogoče zmanjšati, ne pa odpraviti (9-11). Zaželeno je, da vsem ženskam, ki so imele že ugotovljeno moteno toleranco za glukozo oziroma mejno bazalno glikemijo ali so imele v prejšnji nosečnosti nosečnostno sladkorno bolezen, pred zanositvijo opravimo OGTT (5).

Večje tveganje za pojav zgodnjega splava in malformacij pri plodu je povezana s slabo urejenostjo glikemije v času zanositve in v prvem trimesečju. Tveganje je težko natančno oceniti, najverjetneje je približno enako tako za ženske s sladkorno boleznijo tipa 1 kot tipa 2. Zaradi redkejše odločitve, da pridejo na prekonceptijsko svetovanje, so ženske s sladkorno boleznijo tipa 2 še bolj ogrožene (12). Tveganje za spontani splav je majhno, če je HbA1c zmerno povišan in raste s slabšo urejenostjo glikemije (13-15). Z večjim deležem HbA1c se zvišuje tudi tveganje malformacij pri plodu (16-19). Ženske, ki izboljšajo urejenost glikemije pred spočetjem, imajo nižje tveganje za malformacijo ploda (20). Trenutno ni znana meja HbA1c, pod katero ne bi bilo povečano tveganje za malformacije (21).

Bolnice s sladkorno boleznijo je treba spodbujati, da dosežejo optimalno urejenost glikemije pred spočetjem, s ciljem doseči HbA1c čim bližje normalni vrednosti (17, 20). Smernice NICE postavljajo njegovo priporočeno mejo < 6,1% (6). Smernice IDF (5) priporočajo doseči HbA1c < 6,5% (<7,0%, če se zdravijo z insulinom) ali manj, če je to dosegljivo varno. V skladu z nedavno raziskavo bi za dosego HbA1c < 6,5% bilo potrebno, da s samokontrolo glukoze v krvi dosežajo vrednosti glukoze v plazmi na tešče in pred jedjo < 6,5 mmol/l in < 8,5 mmol/l po obroku (22). Bolnicam z vrednostjo HbA1c nad 8,0% odsvetujemo nosečnost, dokler ne dosežejo ciljnega HbA1c (5). Nivo glikiranega hemoglobina HbA1c > 10% smernice NICE navajajo kot kontraindikacijo za nosečnost (6). Ženskam s sladkorno boleznijo, ki nenačrtovano zanosijo, moramo čim prej določiti HbA1c in jim glede na rezultat pojasniti tveganje.

Pred zanositvijo je potrebno skrbno preveriti zdravila, ki jih prejema redno ali občasno.

Bolnice s sladkorno boleznijo pogosto jemljejo zdravila, ki so v nosečnosti kontraindicirana, najpogosteje so to zaviralci ACE, zaviralci angiotenzinskih receptorjev in statini. V veliki kohortni raziskavi nosečnic, ki je vključevala tudi nosečnice s sladkorno boleznijo, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, se je pokazalo povečano tveganje za večje prirojene nepravilnosti (23). V nosečnosti so kontraindicirani tudi diuretiki in večina zaviralcev beta receptorjev. Ta zdravila nadomestimo z metildopo, nifedipinom HL, labetololom.

Statini lahko povzročijo prirojene nepravilnosti (24, 25). Obstajajo maloštevilna poročila o zdravljenju s fibrati v nosečnosti in z njimi nosečnic ne zdravimo.

Smernice priporočajo jemanje folne kisline pred zanositvijo in do 12. tedna nosečnosti. Za bolnice s sladkorno boleznijo večina smernic priporoča odmerek 5 mg dnevno (6, 8).

Mnenja o potrebnosti doseganja dobro urejene glikemije v nosečnosti so enotna. Raziskave kažejo nedvomno povezanost med povečano koncentracijo glukoze v krvi in makrosomijo ploda (26-29). Prav tako so v številnih raziskavah potrdili, da je odločanje o zdravljenju na podlagi postprandialnih glikemij uspešnejše za dober izid nosečnosti v primerjavi z odločanjem na podlagi preprandialnih glikemij (30, 31). Moses je leta 1999 (32) je dokazal, da so bile odločitve o zdravljenju, ki so temeljile na meritvah koncentracije glukoze 60 minut po obroku hrane, uspešnejše za ugoden izid nosečnosti, v primerjavi s tistimi, kjer so upoštevali koncentracije glukoze v krvi 120 minut po obroku hrane. Odločitev za priporočilo o času postprandialne meritve in o zgornji ciljni koncentraciji glukoze v krvi v slovenskih smernicah je temeljila na dobrih kliničnih izidih nosečnic, ki so bile vodene v skladu s tem priporočilom v Sloveniji (33, 34). Priporočilo izhaja iz dokazov raziskav, da je pri nosečnici z sladkorno boleznijo za preprečitev neugodnih izidov nosečnosti potrebno z zdravljenjem doseči glikemije, ki so blizu glikemijam, ki so prisotne pri nosečnici brez sladkorne bolezni.

V raziskavah so s kontinuiranim merjenjem glukoze ugotovili, da imajo zdrave nosečnice vrh glikemije med 60. in 80. minuto po začetku obroka s koncentracijami glukoze 6.1 ± 0.9 mmol/l, bazalne in preprandialne koncentracije pa 4.3 ± 0.7 mmol/l (35). Pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 in nosečnostno sladkorno boleznijo je časovni interval do maksimalne postprandialne glikemije približno 90 minut po začetku obroka (36). Priporočila ADA (8) priporočajo določitve 60 minut postprandialno oziroma v

času individualno določenega postprandialnega vrha glukoze, ciljne vrednosti pa naj bi bile pred spanjem in ponoči 3,3 do 5,5 mmol/l, v času postprandialnega vrha od 5,5 do 7,2 mmol/l.

Smernice CDA (7) navajajo ciljne vrednosti za 60 in 120 minut postprandialno, smernice NICE in smernice IDF pa priporočata določitev po 60 minuti. Smernice IDF (5) priporočajo, da naj bi bile ciljne vrednosti tiste najnižje vrednosti, ki jih je še možno varno doseči. V smernicah NICE je priporočena vrednost po 60 minuti < 7,8 mmol/l in v smernicah CDA je navedeno ciljno območje za bazalno in preprandialno obdobje od 3.8 to 5.2 mmol/l; 60 minut postprandialno 5.5 to 7.7 mmol/l in po 120 minutah postprandialno 5,0 to 6,6 mmol/l.

Peroralni antihyperglikemiki so v nosečnosti kontraindicirani, le glede uporabe glibenklamida in metformina so so mnenja deljena (36). Ni dolgotrajnih raziskav, ki bi proučile dolgoročen vpliv obeh zdravil na otroka. Langer (37) je na podlagi in vitro poskusov, kjer se je pokazalo, da gliburid ne prehaja človeške placente v pomembni količini, zasnoval raziskavo, kjer je nosečnice z nosečnostno sladkorno boleznijo po končanem 11. tednu nosečnosti zdravil z gliburidom. Raziskava ni dala odgovora ali gliburid ne povzroča malformacij pri plodu, saj so nosečnice pričele z jemanjem zdravila po končani organogenezi. V tej raziskavi, kjer so bili maternalni in neonatalni izidi sekundarni, ni bilo razlik v pojavljanju makrosomije in hipoglikimije pri novorojencu, vendar raziskava ni bila zasnovana tako, da bi lahko dokazala razlike. FDA navaja, da je prehajanje skozi placento za različne farmacevtske pripravke glibenklamida različna in jih glede na to uvršča za uporabo v nosečnosti v razred B in C. V navedbi splošnih značilnosti zdravil (SPC) za zdravila, ki vsebujejo gliburid ali glibenklamid je navedeno, da uporaba v nosečnosti ni primerna. V klinični praksi se glibenklamid uporablja za zdravljenje nosečnic (38), smernice CAD in NICE dopuščajo njegovo uporabo, IDF smernice dopuščajo njegovo uporabo »v določenih okoliščinah« in opozarjajo na možne slabe izide nosečnosti (39). Smernice ADA ga ne priporočajo, razen za uporabo v kontroliranih raziskavah, dokler ne bo dovolj dokazov o varnosti njegove uporabe v zgodnji nosečnosti. Dokler ne bo večje randomizirane raziskave o uporabi glibenklamida v zgodnji nosečnosti, ostaja insulin osnovno zdravljenje nosečnic s sladkorno boleznijo tipa 2 in prvi izbor za zdravljenje nosečnostne sladkorne bolezni. Uporaba glibenklamida je upravičena le v primerih, kjer ni mogoče zagotoviti varnega zdravljenja z insulinom.

Zdravljenje z metforminom v nosečnosti po doslej objavljenih podatkih ni teratogeno (40-42). Raziskava MiG ni našla razlik v izidih nosečnosti v skupini, ki se je zdravila z metforminom v primerjavi s skupino, ki je prejemale le insulin. Ugotovili pa so, da je 46% žensk, ki so bile med nosečnostjo zdravljenje z metforminom, potrebovalo uvedbo zdravljenja z insulinom (43).

Smernice NICE (6) in CDA (7) njegovo uporabo dopuščajo, IDF smernice navajajo, da je zdravljenje z insulinom boljša izbira, lahko pa upoštevamo metformin in glibenklamid za varni zdravili v nosečnosti v mnogih okoliščinah, zlasti v revnejših predelih sveta. Smernice ADA (8) metformin priporočajo le za uporabo v raziskavah, dokler ne bo številčnejših podatkov o njegovi uspešnosti in varnosti, zlasti o dolgoročnem vplivu zdravila na otrokov razvoj in metabolne funkcije. Proizvajalci za zdravila, ki vsebujejo metformin v splošnih značilnostih zdravil (SPC) navajajo, da metformin ni indiciran za uporabo v nosečnosti.

Bolnicam s sladkorno boleznijo tipa 2, ki jemljejo metformin oziroma glibenklamid, moramo pojasniti možne prednosti in slabosti teh zdravil in odločitev o nadaljnjem zdravljenju mora biti s soglasjem bolnice in to le v primerih, kadar pomen uvedbe ali nadaljevanja zdravljenja pretehta možne neugodne učinke. Če bolnica, ki jemlje peroralne antihiperglikemike nenačrtovano zanosi, zaradi nevarnosti povzročitve izrazite hiperglikemije v kritičnem času organogeneze, zdravljenja z njimi ne smemo prekiniti, vse dokler ne uvedemo zdravljenja z insulinom.

Zdravljenje z insulinom je najbolj uspešno za doseganje ciljnih glikemij ko z nefarmakološkimi ukrepi to ni več mogoče. Poleg humanega insulina je v nosečnosti varna in uspešna uporaba kratkodelujočih analogov lispro in aspart. Raziskave kažejo, da je v primerjavi z nosečnicami zdravljenimi s humanim kratkim insulinom, delež nosečnic, ki dosejajo ciljne glikemije, večji pri tistih, ki se zdravijo s kratkimi analogi (44, 45). Ni randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav o zdravljenju z insulinom glulisinom.

Raziskave kažejo, da je uporaba dolgodelujočih analogov glargina in detemirja v nosečnosti varna (46, 47).

LITERATURA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
2. McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA, Champion B, Flack JR, Lau SM, et al. Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes Care*. 2005; 28:1260-1.
3. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N. No Diabet Pregnancy Survey S: Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008, 115: 445-52.
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33: 676-82.

5. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
6. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. First published March 2008, revised reprint July 2008.
7. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2008; 32 (Suppl 1): s1-s201.
8. ADA Position Statement. Managing Preexisting diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1060-79.
9. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, Khoury JC, Siddiqi T, Dignan PS, Tsang RC. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med*. 2000; 9: 14-20.
10. 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; 94: 435-44.
11. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*. 1991; 265: 731-6.
12. Janz NK, Herman WH, Becker MP, Charron-Prochownik D, Shayna VL, Lesnick TG, et al. Diabetes and pregnancy: factors associated with seeking pre-conception care. *Diabetes Care* 1995; 18: 157-65.
13. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156: 1096-100.
14. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1617-23.
15. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Pre-conception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1991; 77: 846-9.
16. Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989; 39: 225-31.
17. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000; 43: 79-82.
18. Evers IN, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *British Medical Journal*. 2004; 328: 915-8.
19. Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, Fischer F, Fischer M, Glöckner E. Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1983; 6: 219-23.
20. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptual HbA1c and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1046-8.
21. Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1473-8.

23. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2443-51.
24. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 7th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005.
25. BNF = Joint Formulary Committee. *British National Formulary.* 53rd edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2007. Dosegljivo s spletne strani: www.bnf.org.
26. Moses RG, Luebcke M, Davis WS, Coleman KJ, Tapsell LC, Petocz P, Brand-Miller JC. Effect of a low glycemic-index diet during pregnancy on obstetric outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: 807-12.
27. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156: 1089-95.
28. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 1036-47.
29. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2006; 6: 30.
30. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1237-41.
31. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 507-12.
32. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus. At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1999; 39: 458-60.
33. Steblovnik L, Sketelj A, Tomažič M, Mole H, Verdenik I. Perinatalni rezultati pri sladkorni bolezni v nosečnosti v Sloveniji od 1992 do 2006 V: Sladkorna bolezen - nosečnost in novorojenček ; Gastroenterološke bolezni - nosečnost in novorojenček ; Hematološke bolezni - nosečnost in novorojenček/Zbornik predavanj (urednica Živa Novak-Antolič. 9. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo XVI. strokovni sestanek ZPM, Velenje, 23.-24. maj 2008.
34. Mole H. Novorojenčki mater s sladkorno boleznijo v letih 1992 – 2006. V: Sladkorna bolezen - nosečnost in novorojenček ; Gastroenterološke bolezni - nosečnost in novorojenček ; Hematološke bolezni - nosečnost in novorojenček / Zbornik predavanj (urednica Živa Novak-Antolič. 9. Novakovi dnevi z mednarodno udeležbo XVI. strokovni sestanek ZPM, Velenje, 23.-24. maj 2008.
35. Yogev Y. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 949-53.
36. Ben-Houroush A. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy, *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 576-81.
37. Jovanovic L. The use of oral agents during pregnancy to treat gestational diabetes. *Curr Diab Rep.* 2000; 1: 69-70.
38. Langer O, Conway D, Berkus M, Xenakis E, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134-8.
39. Gabbe S, Graves C. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003; 102: 857-68.

40. Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2007; 24: 253-8.
41. Coetzee EJ, Jackson WPU. Metformin in the management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia.* 1979; 16: 241-5.
42. Coetzee EJ, Jackson WPU. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1986; 1: 281-7.
43. Coetzee EJ, Jackson WPU. Oral hypoglycemic agents in the treatment of gestational diabetes. In *Controversies in Diabetes and Pregnancy, Endocrinology and Metabolism.* Jovanovic L, Ed. New York, Springer-Verlag, 1988, p. 57-76.
44. Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore M; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: 2003-15.
45. Mathiesen ER. Insulin aspart in diabetic pregnancy: state of the art *Womens Health (Lond Engl).* 2008; 4: 119-24. Singh C, Jovanovic L: Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007; 34: 275-91.
46. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2011; 45: 9-16.
47. Hod M, Mathiesen ER, Jovanović L, McCance DR, Ivanisevic M, Durán-García S, Brøndsted L, Nazeri A, Damm P.J *Matern Fetal Neonatal Med.* A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. 2014; 27: 7-13.