

Gestasyonel Diyabet

Gestational Diabetes

Ayten OĞUZ

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

Özet

Gestasyonel diyabet, ilk kez gebelik sırasında saptanan değişik derecelerde glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanır. Sıklığı dünyada gittikçe artmaktadır. Hem anne hem de fetus için olumsuz olaylarla ilişkilidir. Tanıda tek aşamalı veya iki aşamalı oral glukoz tolerans testi kullanılabilir. Tedavi, devamlı glukoz izlemi, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve öglisemiye sağlamak için gerektiğinde farmakolojik tedaviyi kapsar. Farmakolojik tedavide insülin tedavisi altın standarttır. Bu derlemede kılavuzlar ve literatür ışığında gestasyonel diyabet tanısı ve yönetimi sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: : Gestasyonel diyabet, insülin direnci, oral glukoz tolerans testi

Abstract

Gestational diabetes has been defined as first recognition of abnormal glucose tolerance during pregnancy. The prevalence is increasing in the world. Both mother and fetus are associated with adverse events. The one step or two step oral glucose tolerance test can be used to diagnostic testing. Treatment consists of glucose monitoring, dietary modification, exercise, and, when necessary, pharmacotherapy to maintain euglycemia. Insulin therapy is the gold standard in pharmacological treatment. In this review the diagnosed and management of gestational diabetes is presented in the light of guidelines and the literature.

Key words: Gestational diabetes, insulin resistance, oral glucose tolerance test

Gebelikte Metabolik Adaptasyon Ve İnsülin Direnci

Normal gebelikte açlık döneminde, kan glukoz düzeyi, gebe olmayana göre %10-15 daha düşüktür. Bu durum, gebelikte artan glikojen deposu, periferik glukoz kullanımı, hepatik glukoz üretimi ve fetus tarafından glukoz tüketiminin artması nedeniyle oluşur. Maternal glukoz, hem anne hem de fetusa dağılır, yani glukozun dağıldığı alan genişler. Postprandiyal dönemde ise, postprandiyal kan glukozu, gebe olmayana göre % 10-15 daha yüksektir. İnsülin direnci nedeni ile glukoz düzeylerinin normal sınırlarda tutulabilmesi fazla miktarda insülin salınımı ile sağlanır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1, enerji metabolizması regülasyonu, hücresel proliferasyon, doku gelişim ve farklılaşmasında hayati önem taşır (1).

Gebelik sürecinde normal bir fenomen olarak oluşan insülin direnci, diyabetojenik hormonlar olan ve plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen (hPL) aracılığı ile oluşmaktadır. Plasental hormonlar fetusa her zaman geniş besin kaynağı oluşturabilmek için karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkilemektedirler (1, 2). Normal gebelikte pankreatik beta hücrelerinde hiperplazi ve buna bağlı olarak da erken gebelik döneminde insülin sekresyon ve sensitivitesinde artış görülür. Bunu izleyen dönemde ise insülin direnci gelişir. Maternal insülin direnci 2. trimesterde başlar ve 3. trimesterde pik yapar. Diyabetojenik plasental hormonlar olan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, hPL ve progesteron artışı bu durumdan sorumludur. hPL, gestasyonun 30. haftasında pik yapar ve maternal insülin direncinde major rol oynar (3).

Tanım

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında saptanan veya başlayan, değişik derecelerde glukoz tolerans bo-

zukluğu olarak tanımlanmaktadır (4, 5). Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu Birliği (IADPSG) ise, ilk prenatal vizitte diyabet saptanan kadınlara GDM' den ziyade aşikar diyabet, gebeliğin ikinci yarısında saptananlara ise GDM tanımını önermektedir (6).

Patogenez

Gebelikte görülen insülin sensitivitesindeki değişiklikler, pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda glukoz toleransını daha da bozarken, daha önceden normal glukoz düzeyi olan, fakat insülin rezervi kısıtlı kadınlarda artan insülin ihtiyacının karşılanamaması neticesinde GDM' ye neden olur. GDM, maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması durumunda oluşur. İnsülin yetersizliğine yol açan pankreas beta hücre fonksiyon bozukluğunun kesin nedeni bilinmemektedir. Olası mekanizmalar olarak otoimmün beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu sayılabilir (7).

Komplikasyonlar

GDM gebelik sırasında diyabete bağlı gelişen olumsuz olaylarla ilişkilidir (8).

1. Preeklampsi
2. Hidramniyoz
3. Makrozomi ve fetal organomegali (hepatomegali, kardiyomegali)
4. Konjenital anomaliler (Kaudal regresyon, anensefali, spina bifida, kardiyak anomaliler, anal/rektal atrezi, renal anomaliler, situs inversus)
5. Doğum travması
6. Artmış sezaryen riski

İletişim: Ayten OĞUZ
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kayseri Yolu Avşar
Kampüsü, 46100, Kahramanmaraş

Tel : 0 344 280 12 01
e-posta : aytenoguz@windowsslive.com
Kabul Tar: 08.06.2015

7. Perinatal mortalite
8. Neonatal respiratuvar problemler ve metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polistemi)

28. haftada GDM taraması yapılmalıdır (10-12). GDM taraması tek veya iki basamaklı yaklaşımla yapılabilmektedir (13) (Tablo 2).

2010' dan beri American Diyabet Cemiyeti (ADA), GDM taraması için iki basamaklı yaklaşım yerine IADPSG'nin önerisi olan tek basamaklı yaklaşımı tavsiye etmektedir (6, 13, 14).

Tablo 1. GDM için yüksek risk taşıyan bireyler

GDM için yüksek riskli bireyler
Özellikle birinci derece akrabalarda olmak üzere ailede diyabet öyküsü Ciddi obezite (VKİ > 30 kg/m ²) Daha önceki gebeliklerde GDM veya makrozomik bebek öyküsü Yaş > 25-30
Riskli etnik grup (Afriko-Amerikalılar, Latinler, Asyalı kadınlar)
PKOS'lu kadınlar
Glukokortikoid kullanımı Esansiyel hipertansiyon veya gebelikle ilişkili hipertansiyon
İki ayrı zamanda açlık glukozürisi
Anormal glukoz tolerans öyküsü
Kötü obstetrik özgeçmiş

GDM, gestasyonel diyabetes mellitus; VKİ, vücut kitle indeksi; PCOS, polikistik over sendromu

9. Prevalans

GDM prevalansı geleneksel tanımlara göre yaklaşık % 6-7 olarak bildirilirken (9), 2010' da IADPSG tarafından önerilen yeni tanı ve tarama kriterleri kullanıldığında ise % 18 olarak tahmin edilmektedir (6).

(15, 16). GDM tanısı konusunda başlangıçta, günde en az dört kez (açlık ve 1. veya 2. saat postprandiyal PG) kan glukozu ölçülmelidir. İnsülin tedavisi gerektiren gebelerde ise günlük 3 kez açlık ve 3 kez postprandiyal PG ölçümü önerilmektedir (15).

Glisemik hedefler

Tablo 2. GDM tanısında kullanılan tarama testleri

GDM tarama testleri
İki basamaklı yaklaşım: -50 gram oral glukoz yüklemeden 1 saat sonra Plazma glukoz < 140mg/dl (7.8mmol/l) = Normal Plazma glukoz > 140* mg/dl (7.8mmol/l) ise 100 gram glukoz yükleme testine geçilir -100 gram glukoz yükleme testinde en az 8 saat açlık sonrası sabah yapılmalıdır. Aşağıdaki en az iki değer varlığı GDM tanısı koydurur: Plazma glukoz (Açlık) ≥ 95mg/dl 1. Saat ≥ 180mg/dl 2. Saat ≥ 155mg/dl 3. Saat ≥ 140mg/dl Tek Basamaklı Yaklaşım: -75 gram oral glukoz yükleme testi en az 8 saat açlık sonrası sabah yapılmalıdır. Aşağıdaki en az bir değer varlığı GDM tanısı koydurur: Plazma glukoz (Açlık) ≥ 92mg/dl 1. Saat ≥ 180mg/dl 2. Saat ≥ 153mg/dl

GDM, gestasyonel diyabetes mellitus, *1. saat plazma glukoz > 130mg/dl alınırsa GDM' li kadınların % 90' ına tanı konur.

Tarama ve Risk Faktörleri

GDM için ilk klinik risk belirlemesi, hastanın ilk ziyareti sırasında yapılmalıdır. Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl veya herhangi bir andaki plazma glukozu (PG) ≥ 200 mg/dl ise GDM için tarama yapılmasına gerek yoktur. Hasta aşikar diyabet kabul edilmelidir. APG ≥ 92 mg/dl ve < 126mg/dl ise GDM tanısı konur (6). GDM açısından yüksek riskli kadınlarda gebelik doğrulandıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda diyabet taraması yapılmalıdır (10) (Tablo 1). Bu grup dışındaki tüm gebelerde 24-

ADA ve Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (ACOG)' a göre glukoz hedefleri, açlık plazma glukozu (APG) ≤ 95mg/dl (71 ± 8 mg/dl), 1. saat PG ≤ 140mg/dl (109 ± 13 mg/dl), 2. saat PG ≤ 120 mg/dl (99 ± 10 mg/dl), 24 saat glukoz ortalaması 88 ± 10 mg/dl, gece PG 80-100mg/dl ve doğum sırasında PG 72-126mg/dl arasında olmalıdır (5, 17). A1C ölçümü gebelikte glisemik kontrolün değerlendirilmesinde yardımcı bir testtir. IADPSG ve ADA klasifikasyonuna göre, başlangıçta A1C > %6.5 olan gebeler aşikar diyabet olarak kabul edilmelidir (6, 14, 17). Ancak başlangıç A1C < %6.5 olan gebelerde ise A1C'nin sık ölçümünün

Tablo 3. GDM sonrası glukoz metabolizmasının değerlendirilmesi

Zaman	Test	Amaç
Doğum sonrası(1-3. gün)	Açlık veya random PG	Kalıcı veya aşikar diyabeti saptamak
Erken postpartum dönem (6-12. hafta)	75 gram OGTT	Postpartum gluoz metabolizmasını sınıflamak
Postpartum 1. Yıl	75 gram OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Yıllık	APG	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
3 yılda bir	75 gram OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek
Gebelik öncesi	75 gram OGTT	Glukoz metabolizmasını değerlendirmek

GDM, gestasyonel diabetes mellitus; PG, plazma glukozu; APG, açlık plazma glukozu; OGTT, oral glukoz tolerans testi

ne kadar faydalı olabileceği bilinmemektedir (18, 19).

Tıbbi beslenme tedavisi

Tüm gebeler medikal beslenme tedavisi (TBT) almalıdır. TBT'nin ana hedefi normoglisemiyi sağlamak, ketozisi önlemek, annenin vücut kitle indeksine göre yeterli kilo artışı sağlamak, fetal iyileşmeye katkıda bulunmaktır. TBT üç ana ve üç ara öğünden oluşmalıdır. Gece yatarken alınan ara öğün gece ketozisini önler. Kalorinin %33-40' ı karbonhidrat, %20' si protein ve %35-40' ı yağdan oluşmalıdır. Klinik pratikte gebelerin günlük kalori gereksinimi 1800-2500kcal/gündür. Günlük kalori ihtiyacı normal kilolularda 30kcal/kg/gün iken, fazla kilolular 22-25kcal/kg/gün, morbid obezler 12-14kcal/kg/gün ve zayıf olanlarda ise 40 kcal/kg/gün olmalıdır (20).

Egzersiz

Egzersiz kas kitlesini artırır ve dokuların insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir. Açlık ve tokluk kan glukozunu azaltır. Vücudun üst kısmı kaslarını çalıştıran ve gövdeye en az mekanik stres veren egzersizler tercih edilmelidir. Yapılan egzersiz uterus kontraksiyonlarına neden olmamalı, maternal hipertansiyon yaratmamalı, fetusu strese sokmamalıdır. Egzersiz sırasında sırt üstü yapılan egzersizlerden fetal hipoksiye neden olacağından kaçınılmalıdır(21).

Farmakolojik Tedavi

TBT ile normoglisemi sağlanamamışsa antihiperglisemik ajanlara başvurulmalıdır. Farmakolojik tedaviye başlamak için optimum eşik değer kanıtlanmamıştır(22). Ancak TBT' ye rağmen APG > 95 mg/dl, 1. saat PG > 140mg/dl ve 2. saat PG > 120mg/dl ise farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir (23). Gebelerde farmakolojik tedavide insülin kullanılır. Ancak bazı kılavuzlarda seçilmiş oral antidiyabetiklerin de kullanılabileceği belirtilmektedir (22, 23).

İnsülin

GDM tedavisinde en yaygın kullanılan farmakolojik ajandır. İnsülin tedavisi başlamak için gebelerin hospitalizasyonu şart değildir. Total insülin ihtiyacı ilk trimesterde 0.7 Ü/kg, ikinci trimesterde 0.8 Ü/kg, üçüncü trimesterde 0.9 Ü/kg, termde (36-40. hft) 1.0 Ü/kg, ciddi obez kadınlarda 1.5-2.0 Ü/kg' dır. Total

insülin dozunun % 50'i bazal insülin [nötral protamin hagedorn (NPH)], geri kalan % 50 eşit olarak öğün öncesi kısa veya hızlı etkili insülin olarak başlanabilir (23).

Düşük antijeniteli insülin preparatı kullanımı insülin antikorlarının transplental geçişini minimize eder. İnsan insülinleri en az immünojenik olan insülin preparatlarıdır ve gebelikte güvenle kullanılabilirler (22). Hızlı etkili insülin analoglardan

lispro ve aspartin kabul edilebilir güvenlik profilleri vardır (gebelik kategorisi B), ancak minimalde olsa plasental geçişleri söz konusudur. Regüler insüline göre daha az postprandial hipoglisemi yaparlar ve gebelikte kullanılabilirler. Uzun etkili analog insülinlerden detemirin 2012'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından gebelikteki kullanım kategorisi C' den B' ye yükseltildi (24). Ancak henüz gebelikte bazal insülin olarak NPH yerine detemirin rutin kullanımı önerilmemektedir (23). Glulisin, glarjin ve karışım analog insülinlerin ise gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Oral Antidiyabetikler

Sülfonilüreler (SU); birinci kuşak SU'lerden tolbutamid ve klorpropamid plasental geçiş göstererek neonatal hipoglisemi ve makrozomi riskini artırmaktadırlar. İkinci kuşak SU grubu ilaç olan gliburidin ise insan plasentasından çok az geçtiği gösterilmiştir ve gebelikte kullanılabileceği bildirilmektedir (25). Ancak gliburid kullanan GDM'li hastaların optimal kontrolü için daha sonra insüline ihtiyaç duyulacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle gliburid insülin tedavisini kabul etmeyen orta-hafif derecede hiperglisemisi olan gebelerde kullanılabilir (26). Ancak uzun süreli çalışmaları bulunmadığından gebelikte rutin kullanımı önerilmemektedir.

Meglitinidlerin; gebelerde kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Akarboz; gastrointestinal sistemde etki gösterir ve sistemik absorpsiyonu minimaldir. Transplental geçiş ile ilgili verileri eksik olduğundan gebelikte kullanımı önerilmemektedir (26).

Metformin; karaciğer ve periferik dokularda insülin duyarlılığını artırır ve hipoglisemiye neden olmaz. GDM'li hastalarda insülin ile karşılaştırıldığında neonatal komplikasyonlar açısından farklılık saptanmamıştır. Metformin plasentayı geçer ve fetal konsantrasyonları maternal konsantrasyonlardan oldukça yüksek saptanmıştır (27). Güvenlik dataları yeterli olmadığından gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Thiazolidinedionlar; insülin duyarlılığını artıran oral antidiyabetiklerdendirler. Plasentayı geçtikleri bildirilmekte olup gebelikte kullanımları önerilmemektedir.

İnkretinmimetiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Doğum Ve Postpartum İzlem

GDM'li gebelerde doğum sırasında neonatal hipoglisemiden kaçınmak için hedef kan glukoz seviyeleri 72-126 mg/dl civarında olmalıdır. Doğum zamanının, iyi kontrollü GDM'lilerde gebeliğin 39-40. haftasında, kötü kontrollü olanlarda ise daha erken dönemde olması önerilmektedir. GDM sezaryen endikasyonu değildir. Ancak sezaryen riski normal gebeliklere göre daha yüksektir. Makrozomik fetus durumunda doğum travmasından kaçınmak için sezaryen tercih edilmelidir (28).

Postpartum dönemde insülin direnci ortadan kalkar ve glukoz toleransının normale dönmesi beklenir ve gebelik sırasında uygulanan medikal tedavi doğum sonrası kesilmelidir. Doğum sonrası sabah APG ölçümü yapılarak glukoz toleransı bakımından sorun olup olmadığı değerlendirilir. Gebelik sırasında veya sonrasında aşırı hiperglisemisi olanlar, obezler, GDM tanısı 24. haftadan önce konanlarda ileride diyabet gelişme riski daha yüksektir. GDM sonrasında diğer bir gebelik veya kilo alımı da o bireyde diyabet gelişme riskini artırır. GDM sonrası metabolik değerlendirme Tablo 3'de görülmektedir (7).

Sonuç olarak; GDM dünyada gittikçe insidansı artan, anne ve fetus için hem perinatal dönemde hem de uzun vadede morbidite ile ilişkili bir durumdur. Bu nedenle tüm gebeler taranarak GDM'li hastalar tanınmalı ve maternal öglisemi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256-1261
2. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:119-125
3. Handwerker S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13(4):343-356
4. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care* 1998;21:1-167
5. Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-416
6. 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 Mar;33(3):676-682
7. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dungan DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30:251-260
8. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:307-312
9. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160:414-420
10. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;

278:1078-1083

11. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010; 33:768-773
12. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, 2011:26-30
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33:11-61
14. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4227-4249
15. 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;333:1237-1241
16. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, et al;HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37:14-80
18. Griffiths RJ, Vinall PS, Stickland MH, Wales JK. Haemoglobin A1c levels in normal and diabetic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;24:195-200
19. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ. Frequent monitoring of A1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care* 2011;34:53-54
20. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31:61-78
21. Ruderman NB, Schneider SH. Diabetes, exercise, and atherosclerosis. *Diabetes Care*. 1992;15:1787-1793
22. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT, Baptiste-Roberts K, Bennett WL, Bolen S, et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008;162:1-96
23. Coustan DR, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: Glycemic control and maternal prognosis[Cited 2014 September 12],available from: <http://www.uptodate.com>
24. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brøndsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35:2012-2017
25. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138
26. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:51-63
27. Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-1578
28. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013 Sep;59:1310-1321