

Gebelikte ve Diabette Metabolik Değişiklikler

Zeynep ERSANLI

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diabet ve Metabolizma Bilim Dalı

Gebelik süresince sağlanan metabolik denge, annenin yaşamı ile beraber fetusun büyüme ve gelişiminin de devamını sağlamaya yönelik olarak bazı değişiklikler göstermektedir. Fetusa gerekli olan bütün essansiyel maddeler anneden sağlanmaktadır. Glukoz hızlandırılmış diffüzyonla, aminoasitler ise aktif transportla plasentadan fetusa geçmektedir. Normal bir insanda 2.5 mg/dl olan glukoz tüketimi fetusta 6 mg/dl kadardır. Anneden fetusa doğru olan bu sürekli nakil nedeniyle annenin plazma glukozu, aynı kilodaki gebe olmayan bir kadından yaklaşık 10-20 mg/dl daha düşüktür. Aminoasit düzeyinde de benzer şekilde bir düşüş gözlenmektedir^(1,2).

Anne fetus için büyük önem taşıyan bu maddelerin korunması amacıyla kendi enerji gereksinimini ön planda yağlar üzerinden sağlamaktadır. Maternal metabolizma bu esasa dayanarak gebelik dönemlerine göre değişen bir denge halinde düzenlenmiştir. Gebeliğin ilk yansında gıda alımını takiben annenin yağ depolan artarken, gestasyonun son dönemlerinde özellikle uzayan açlık hallerinde bu depolanmış olan yağ kitlesinin yıkılması ağırlık kazanmaktadır. Artmış bir anabolizma ile hızlanmış bir katabolizma arasında oluşan bu denge ilk kez Freinkel ve ark. tarafından tanımlanmıştır (Tablo 1 ve 2)^(2,4).

GIDA ALIMI VE ANABOLİZMA ARTIŞI

Gebelik süresince beklenen 12.5 kg'lık vücut ağırlığı artışının yaklaşık 3.5 kg kadan yağ dokuya, diğer miktarlar ise gebelik ürünlerine, uterusu, büyüyen meme kitlesine, maternal kan volümü ile interstisyel sıvının artışına ve fetusa aittir. Erken dönemde gözlenen yağ doku artışı gebeliğin ortalannda en yüksek düzeyine ulaşır ve yaklaşık 30000 Kcal'lık bir yedek enerji içerir. Bu ekstrauterin anabolizma, daha ileride fetusun büyümesi ile birlikte artacak olan intrauterin anabolik olaylara destek olma görevini üstlenmiştir⁽¹⁾.

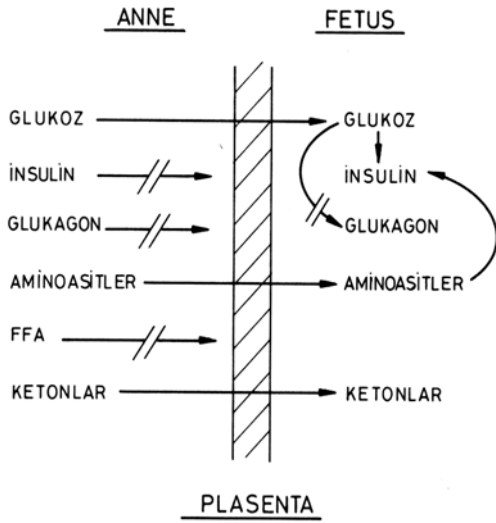
AÇLIK VE HIZLANMIŞ KATABOLİZMA

Fetusun özellikle 3. trimesterde hızlı büyüme dönemine girmesi ile beraber plasenta yolu ile esansiyel maddelerin geçişi de hızlanmaktadır. Anne uzayan açlık hallerinde kendine gerekli olan enerjiyi daha önce depolamış olduğu yağ kitlesinin yıkılımı üzerinden sağlarken; glukoz, aminoasitler, laktik asit ve keton cisimleri ise fetusa nakledilmektedir (Tablo 1)⁽⁵⁾.

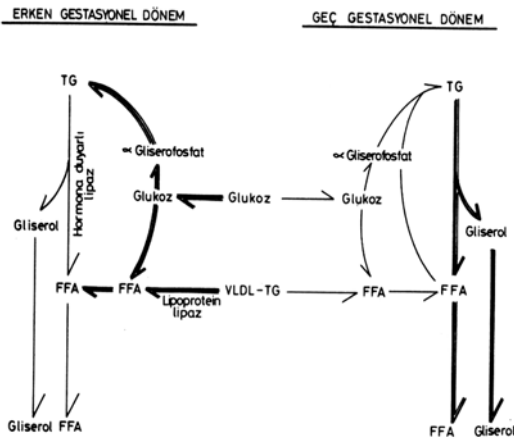
Gerek glukozun gerekse başta alanin olmak üzere glukoneojenetik aminoasitlerin fetusa geçişi ve annenin kan volümünün artışı, ile beraber glukozun dağılım volümünün de artışı anne glukozunun açlıkta 45-50 mg/dl düzeylerine kadar düşmesine yol açmaktadır⁽¹⁾. Bu belirgin hipoglisemi insulin salınımını baskılamakta ve açlık halinde kolayca ketoz oluşabilmektedir. Gece boyu süren açlıktan sonra beta-hidroksibütirat ve asetoasetat düzeylerinin yaklaşık 2-4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, hipoinsulinemi ve hiperketonemi açlık uzadıkça daha da belirgin bir hal almakta, artan lipolizin bir sonucu olarak plazma FFA ve gliserol düzeyleri de yükselmektedir⁽⁶⁾.

Lipoprotein lipaz aktivitesi terme doğru giderek azalmaktadır. Bu azalma plazmadaki trigliseridlerin lipojenezde kullanımını engellemekte ve hipertrigliseridemi ortaya çıkmaktadır. Maternal karaciğer, trigliseridler için bir reseptör gibi yol oynamakta ve ketojenez daha da artmaktadır. FFA ve trigliseridler plasenta engelini aşamazken, oluşan keton cisimleri plasentadan kolayca geçmekte, fetusta enerji kaynağı ve lipojenik substratlar olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). FFA ise taşıdığı 9 Kcal/gr'lık enerji ile annenin enerji gereksiniminin yaklaşık olarak % 70'ini karşılamaktadır^(7,8,9).

Özetlenecek olursa, gıda alımı gebe kadında özellik-



Tablo 1.



Tablo 2.

le son trimesterde daha da ağırlık kazanan bir insülin direnci, hiperinsulinemi, hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açmaktadır. İlk trimesterde artmış olarak gözlenen lipogenez gestasyonun son dönemlerinde yerini lipolize bırakmakta ve giderek artan periferik insülin direnci bu dönüşümü sağlamaktadır.

Tablo 2 de özetlendiği şekilde, gebeliğin ilk yansında karaciğer dışı dokulardaki lipoprotein lipaz aktivitesinin artmış olduğu gösterilmiştir. Trigliseriden zengin lipoproteinlerin (VLDL) ve şilomikronlar hidrolizini ve oluşan serbest yağ asitlerinin (FFA) yağ dokuya girişini hızlandıran lipoprotein lipaz, lipogenez arttıran en önemli enzimdir. Erken gestasyonel dönemde FFA'nın yağ dokuya girişi ve trigliserid-

lere reesterifikasyonu hızlanmıştır. Anne, aldığı glukozu da alfa-gliserofosfat üzerinden trigliseridlere dönüştürmektedir. Sonuçta yağ hücreleri hipertrofiye uğramakta ve yağ doku kitlesi artmaktadır. Yağ hücrelerinin sayısında ise herhangi bir artış saptanmamıştır. Gebe kadınlarda gıda alımını takiben plazma FFA, gliserol ve 3-hidroksibütirat düzeylerinde düşme saptanması bu bilgileri destekleyen verilerdir^(7,8,10).

İnsülin, gebeliğin ilk dönemlerinde gözlenen anabolizma artışından sorumlu olan başlıca hormondur. Eğer ortamda yeterli insülin bulunmazsa lipogenez yerine lipoliz ve ketogenez ağırlık kazanmaktadır⁽¹¹⁾. Gebelik sırasında, kontrainsülinler bir hormon olan glukagon düzeyinin glukoz ile daha kolay baskılanabildiği saptanmıştır. Ancak glukagon salgısının aminoasitler tarafından uyanabilirliğinde herhangi bir değişiklik gözlenmemektedir. Glukoneoliz, glukoneojenez ve ketojenez yapabilen glukagon, katabolik etkilere sahiptir. Plazma glukagon düzeyinin gıda alımı ile kolayca baskılanabilmesi, anabolik etkilerin ağırlık kazanması ile sonuçlanmaktadır⁽¹²⁾. İlk trimesterde insülinin duyarlılığında daha henüz herhangi bir azalma gözlenmemektedir.

Gebeliğe özgü olan postprandial hiperglisemi ve artmış insülin salgısı, glukagonu kolayca baskılamakta ve bunun bir sonucu olarak aminoasitlerin glukoneojenezde kullanımı da azalmaktadır. Böylece gıda ile alınan aminoasitler fetusun kullanımına ayrılmaktadır. Uzayan açlık hallerinde ise, karbonhidrat düzeyindeki düşmeye rağmen sürmekte olan hiperaminoasidemi, glukagon salgısının devamını sağlamakta, plazma insülini ise düşmektedir. Bütün bu faktörler glukoneojenezi arttırmakta ve bu defa da hipoglisemiyi önlemektedir⁽¹³⁾.

GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN

Gebelikte, önceki bölümde özetlenen nedenlerden dolayı ortaya çıkan açlık hipoglisemisi yanında belirgin bir tokluk hiperglisemisi de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda gebelerde tokluk kan şekerinin gebe olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Aynı yükseklik İV glukoz verilmemesinden sonra da ortaya çıkmaktadır. Özellikle 3. trimesterde belirginleşen tokluk glukoz artışının yanında, hem bazal hem de uyarılmış insülin salgısının

da yüksek oluşu gebelikte insüline karşı duyarlılığın azaldığını düşündürmektedir. Fisher ve ark. tarafından insülin klamp ve minimal model teknikleri ile yapılan çalışmalar insülin duyarlılığının gebelik öncesi düzeyin yaklaşık % 80'ine kadar indiğini göstermiştir. İnsülin direncinin etkilediği, en önemli hedef doku olan kas, fosfofruktokinaz ve piruvatkinaz aktiviteleri ile glukoliz gebe kadınlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur ^(11,14).

İnsülin düzeyleri ise gebelik öncesi dönemin yaklaşık 1,5-3 katına çıkmıştır ⁽¹⁵⁾. Pankreas adacık hücrelerinin glukoz ve aminoasit uyarısına duyarlılığının arttığı ve daha fazla insülin salgıladığı gösterilmiştir. Özellikle beta hücrelerinde gelişen hipertrofi ve hiperplazi de yine gebeliğe özgü durumlardır ⁽¹⁵⁾.

Gebeliğin sonlarına doğru giderek artan insülin direnci ve insülin gereksinimine maternal pankreas yeterli cevabı veremez ve insülin salgısını arttırmazsa gestasyonel diabetes ortaya çıkmaktadır. Gestasyonel diabetes % 1-3 olguda gözlenmektedir. Gillmer ve Persson 3. trimesterdeki gestasyonel diabetlilerde yaptıkları araştırmalarda gün boyu ortalama plazma glukozunun normallere göre daha yüksek olduğunu, ortalama insülin düzeyinde ise değişime gözlenmediğini saptamışlardır ^(15,16).

Ancak başka çalışmalarda ise gestasyonel diabette bazal ve uyarılmış insülin şahtının daha düşük olduğu bildirilmiş, hem erken faz insülin şahtının anlamlı olarak azaldığı, hem de pik plazma düzeylerine daha geç ulaşıldığı gösterilmiştir. Plazma insülininde oral glukoz verilmesinden sonrada beklenen artış olmamıştır. Gestasyonel diabetli olgularda insülin duyarlılığı da anlamlı derecede etkilenmekte, insülinojenik indekste azalma gözlenmektedir ⁽¹⁵⁾.

İnsülin ve glukagon plasentayı geçememektedir. Fetus ise 9. haftadan itibaren anneden geçen glukozu bir cevap olarak kendi insülinini salgılamaya başlar. Fetal insülin düzeyi direkt olarak annenin glukoz düzeyi ile ilişkilidir. Dolayısı ile annede hiperglisemi varsa fetusda da hiperglisemi oluşmakta, bu ise hiperinsülinemiye neden olmaktadır. Özellikle son trimester de ortaya çıkan glukoz intoleransı ve hiperglisemi, makrosomi başta olmak üzere birçok komplikasyondan sorumlu tutulmaktadır ^(3,17).

LİPİD METABOLİZMASI

Gebelikte 36-39. haftalarda en yüksek düzeyine ulaşan plazma trigliserid, kolesterol ve fosfolipid artışı gözlenmektedir. FFA, gliserid ve keton cisimlerinin gebeliğin değişik dönemlerinde ne şekilde metabolik rol oynadıkları daha önce özetlenmişti. Plazma trigliserid artışı ön planda VLDL düzeyindeki artışa bağlıdır. VLDL endojen trigliseridleri taşıyan en önemli lipoproteindir. VLDL trigliseridinin kaynağı ise başlıca karaciğerde sentezlenen serbest yağ asitleridir. Anne karaciğerinde serbest yağ asitlerinden trigliserid sentezi artışını sağlayan başlıca hormonal faktör son trimestere doğru progressif bir artış gösteren östrojendir ⁽¹⁸⁾.

Periferik VLDL trigliseridlerin hidrolizini hızlandıran lipoprotein lipaz aktivitesinin 3. trimesterde azalmış olması da hipertrigliseridemiye arttırmaktadır. Anne trigliseridleri bir yandan süt sentezinde kullanırken, bir yanda da karaciğerde keton cisimlerine yıkılım artmaktadır. Meme glandlarındaki lipoprotein lipaz aktivasyonu süt sentezini hızlandırmaktadır ⁽⁷⁾. Gebelikte LDL ve HDL deki trigliserid oranlarında da artış mevcuttur. Bunun yanında HDL kolesterol de artmıştır. VLDL trigliseridlerin yanında kolesterol de içerdiğinden plazma kolestrolü de yükselmektedir.

PROTEİN METABOLİZMASI

Gebelikte proteinleri ve nitrojeni fetusun gereksinimi için korumaya yönelik bir maternal metabolizma gözlenmektedir. Anne kendi enerji gereksinimini proteinler üzerinden sağlamamakta, ve aminoasitler sürekli olarak fetusa taşınmaktadır.

Gestasyonel diabetes ortaya çıkması ile beraber 10. haftadan itibaren annede glukoz ile serum proteinleri artmaya başlar. Yapılan çalışmalar glukozile hemoglobin A fraksiyonu olan HbA_{1c}'nin 14. haftada en yüksek düzeyine ulaştığını 26. haftaya kadar düşme gösterdiğini ve takiben terme kadar sabit kaldığını, ancak ortalama değer normal gebelerden anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Fetal anomaliler ile HbA_{1c} arasında saptanan ilişki bunun özellikle gestasyonel diabetes riski taşıyan olgularda ilk trimesterden itibaren araştırılması gereğini vurgulamaktadır ^(19,20).

GEBELİKTE HORMONLARIN METABOLİK ETKİLERİ

PLASENTAL HORMONLAR:

Plasental laktojen: (hPL veya koriyonik somatomammotropin) Plasentadan salgılanan ve terme kadar sürekli bir artış gösteren bu hormonun düzeyi plasenta kitlesi ile direkt ilişkilidir. İn vitro çalışmalarda lipolitik etkileri olduğu gösterilen hPL, insülin duyarlılığını azaltmaktadır. Son trimesterde gözlenen hormona duyarlı lipazlardaki (Tablo 2) aktivite artışından ön planda hPL sorumlu tutulmaktadır. Bu dönemde hPL düzeyi ile beraber artan serbest yağ asitlerinin doğumdan hemen sonra yine hPL ile korelasyon gösteren düşüşü, lipoliz ile hPL arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır^(18,21).

Östrojen ve Progesteron: Gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron esas olarak plasentadan, daha az miktarlarda ise corpus luteumdan salgılanmaktadır. Plazma düzeyi 4.-13. haftalar arasında sabit kalırken, 2. trimesterden itibaren terme kadar sürekli bir artış göstermektedir⁽¹⁾

Östrojen de benzer şekilde, 9. haftadan itibaren doğuma kadar artan miktarlarda plasentadan salgılanmaktadır. Salgılanan östrojenin % 80-95'ini özellikle gebeliğin geç dönemlerinde östriol oluşturmaktadır. Bu iki hormonun karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri zıt yönlerde gelişmektedir. Östrojen kas dokusunda insülin etkisini artırmakta ve karbonhidrat toleransını düzeltici rol oynamaktadır. Yağ hücrelerinde insülinin reseptörleri ile etkileşimi de yine östrojen tarafından artırılmaktadır. Progesteron ise insülin duyarlılığını azaltmakta ve glukoz intoleransına yol açabilmektedir. Her iki hormon birlikte verildiğinde gözlenen ketonemi, trigliseridemi, serbest yağ asitleri artışı ve hipoalaninemi, herbiri tek tek verildiğinde ortaya çıkmamıştır. Pankreasta östrojen ve progesterona özgü pankreas reseptörlerinin yer aldığı belirlenmiştir ve etkilerinin belki de bu reseptörler üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir^(11,14)

Koriyonik gonadotropin (hCG): 1. trimesterde başlangıç düzeyinin 300 katı artan hCG, 10. haftada zirveye ulaşmakta ve terme kadar daha az bir hızda da olsa artışı sürmektedir. Metabolik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber corpus luteumdan pro-

gesteron salınımını artırdığı, steroid prekürsörlerden pregnolonon ve progesteron oluşumunu hızlandırdığı bilinmekte, karbonhidrat intoleransına yol açıcı etkisinin ön planda progesteron üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir^(14,21)

DİĞER HORMONLAR:

Glukagon: Normal bir gebelikte açlık plazma glukagonunda özellikle son trimestere doğru bir artış gözlenmektedir. Gestasyonel diabetli gebelerde ise glukagon düzeyleri ya hiç değişmemekte ya da son dönemde hafif bir artış göstermektedir. Her iki grupta aynı zamanda açlık insülin düzeyinde yüksek olması nedeni ile insülin glukagon oranı artmaktadır. Gebelik sırasında glukagon salgısının hiperglisemi ile baskılanmasında artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bütün bu değişikliklerin diabetojenik bir rol oynamadığı, ancak anabolizma ve insülin salgılanmasındaki artışın bir sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir^(13,21).

Prolaktin ve GH (Büyüme hormonu): Ön hipofizdeki laktotrop hücrelerden salgılanan prolaktin terme kadar sürekli artmaktadır. Gebe olmayan hiperprolaktinemi kadınlarda glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve lipoglukagonemi gözlenmesi bu hormonun gebelikteki diğer diabetojenik eğilimden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir⁽²²⁾ GH düzeylerinde gebelikte ilgili bir artış olmaması ve hatta ilk trimesterden itibaren gebe olmayanlara göre daha düşük düzeylerde seyretmesi, bu hormonu glukoz metabolizmasını etkileme olasılığını uzaklaştırmaktadır⁽²³⁾.

Glukokortikoidler: Gebelik süresince anne kortizolu sürekli bir artış göstermekte ancak diurnal ritmi önemli ölçülerde değişmemektedir. Farmakokinetik araştırmalar kortizol yarılanma ömründe uzama olduğunu ve atılımının yavaşladığını göstermekte ve bu faktörler serbest kortizol artışından sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca östrojen artışının sonucu olarak özellikle 3. trimesterde gözlenen yüksek transkortin (kortizol bağlayıcı protein) düzeyleri de plazma bağlı kortizolünü artırmaktadır. Yağ hücrelerinde insülin - reseptör etkileşimini azaltan kortizol kontrinsüliner bir hormondur ve glukoz intoleransına yol açmaktadır⁽²⁴⁾

Plasental ve plasenta dışı salgılanan bütün bu hormonlar gebeliğin değişen dönemlerinde farklı etkiler göstermektedir. İlk trimesterde progesteron ve hCG'in etkileri baskın iken, giderek hPL aktivitesi artmaktadır. Sonuç olarak ise 3. trimesterde pik düzeyine ulaşan bir insülin direnci oluşmaktadır.

Eritrosit ve monositlerde yapılan araştırmalar bu hücrelerdeki insülin reseptörlerinin sayı ve affinite-sinde gebelikle ilişkili anlamlı bir değişiklik olmadığını göstermektedir. Hatta son trimesterdeki obez olmayan normal gebelerde, gebe olmayan luteal fazdaki kadınlardan daha yüksek oranda bir insülin - reseptör etkileşimi saptanmaktadır^(25,26)

Bütün bu araştırmaların kas dokusu, yağ dokusu ve karaciğer gibi insülinin hedef dokularında değilde, periferik kan hücrelerinde yapılmış olması bazı tartışmalara yol açmaktadır. Nitekim insülinin yağ hücrelerine bağlanması son dönemdeki normal ve de diabetik gebelerde anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu sonuç insülinin hedef dokularındaki reseptörleri ile etkileşiminde yer alan bazı bozuklukların insülin direncinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak tek nedenin bu olmadığı, bazı post reseptör defektlerin de insülin direncine yol açabileceği yönünde araştırmalar halen sürdürülmektedir^(14,27).

Plesantaya özgü insülinazların insülin yıkılımını arttırdığı bilinmekle beraber insülinin yanlanma ömrünün ve klirens hızının önemli ölçülerde etkilenmediği saptanmıştır^(21,28).

Etyolojisi ne olursa olsun gelişen insülin direnci diabetojenik bir eğilim ortaya çıkarmaktadır. Eğer anne pankreası artan insülin gereksinimini karşılayabilecek rezerve sahip değilse gestasyonel diabet gelişmektedir. Gebelik öncesinde tanı koyulmuş bir diabet varsa insülin ihtiyacı 1.5-3 kat artmaktadır. Fetal malformasyonların ve yeni doğanda gözlenen komplikasyonların annede ki glisemi düzeyi ile direkt ilişkisi her zaman göz önünde bulundurulmalı ve gebe kadının metabolik değişiklikleri çok iyi izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Brody A, Veland K, Kase N: Endocrine disorders in pregnancy. Appleton and Lange, p:247-272,1989.
2. Wilson JD, Foster DW: Williams textbook of endocrinology. WB Saunders company, 8th Edition pp:993-1005, 1992.
3. Marble A, Krall LP, Bradley RF: Joslin's diabetes mellitus. Lea and fediger, Philadelphia, 12th Edition p:698-711, 1885.
4. Daniel RR, Metzger BE, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes 23:771-776, 1974.
5. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M: Intermediary metabolism in pregnancy. Diabetes 40 suppl 1991.
6. Persson B, Lunell NO: Metabolic control in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 122:737,1975.
7. Ramirez I, Llobera M, Herrera E: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: Effect of post maturity. Metabolism 32:333-341,1983.
8. Gillmer MDG, Beard RW, Oakley NW: Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. Br Med J 2:670-673,1977.
9. Hervey E, Hervey GR: The effects of progesterone on body weight and composition in the rat. J Endocrinol 37:361,1967.
10. Knopp RH, Herrera E, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy: VII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. J Clin Invest 49:1438,1971.
11. Köhl C: Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM, Implications for diagnosis and management. Diabetes (suppl 40) 3:18-24, 1991.
12. Luhl C, Hoist JJ: Plasma glucagon and the insulin/glucagon ratio in gestational diabetes mellitus. Diabetes 34(suppl 2):66, 1985.
13. Metzger BE, Unger RG, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to mixed meal in late pregnancy. Metabolism 26:151-156,1977.
14. Cousins L: Insulin sensitivity in pregnancy. Diabetes (40 suppl). 2:39-43,1991.
15. Tattersall R, Gale E: Diabetes clinical management. Churchill Livingstone, New York p:156-170, 1990.
16. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS: Insulin action during pregnancy: Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 34:380, 1989.
17. Davidson JK, Clinical diabetes mellitus, 2nd Edition: Thieme Medical Publishers Incp. p:619-639, 1991.
18. Gluek CJ, Fallat RW, Scheel D: Effects of estrogenic compounds on triglyceride kinetics. Metabolism 24:537, 1975.
19. Brownlee B, Vlassara H, Cerami A: Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetik complications. Ann Intern Med 101:527,1984.
20. Schwartz HC, King KC, Schwartz AL: Effects of pregnancy on hemoglobin A1c in normal, gestational diabetic and diabetic women, diabetes 25:1118,1976.
21. Karam JH: Endocrinology and metabolism clinics of north america, diabetes mellitus: Perspectives on therapy. Vol 21, 2:433-456, June 1992.
22. Spellacy WN: Carbohydrate metabolism in pregnancy. Fuchs F, Klopffer A. (Eds): Endocrinology in pregnancy. 3rd ed. Philadelphia, Harper and Row; pp 161-175, 1983.
23. Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V: Growth hormone levels in diabetics: Correlation with the clinical control of the disease. Diabetes 25:167,1976.
24. Burke CW, Roulet F: Increased exposure of tissues to Cortisol in late pregnancy. Br Med J 1:657, 1970.
25. Lerrario AC, Wajchenberg BL, El-Andere W: Sequential studies of glucose tolerance and red blood cell insulin receptors in normal human pregnancy. Diabetes 34:780, 1985.
26. Moore P, Kolterman O, Weyant J: Insulin binding in human pregnancy: Comparison to the postpartum, luteal and follicular states. J Clin Endocrinol Metab 52:937,1981.
27. Pagano G, Cassader M, Massobrio M: Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic state. Horm Metab Res 12:177,1980.
28. Posner BI: Insulin metabolising enzyme activities in human placental tissue. Diabetes 22:552, 1973.