

Gebelik Diabeti Etyolojisi ve Gebelik Sonrası Prognoz

Yavuz CEYLAN, Gürsel ERKİLİNÇ

S.S.K. Bakırköy Doğumevi, Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Perinatoloji Servisi

Gebelik Diabeti, gebelik sırasında başlayan veya gebelik süresince ilk kez tanınan, karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. İnsülin kullanımı veya gebelik sonrası diabetin sürüp sürmemesi tanıyı değiştirmez (Third International Workshop Conference on GDM 1991) ⁽¹⁾.

Tüm gebe kadınlarda glukoz toleransı bozulsa da, gebelik diabeti tanı kriterlerini, % 1-3 hastanın taşıdığı görülmüştür ^(2,3,4,5). Ortalama % 2-3 kabul edilmektedir. Diabetes Mellitus sınıflamasında gestasyonel diabet ayrı bir yere sahiptir (Tablo I).

Diabetes Mellitus etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Etyolojik ve klinik olarak heterojen olduğu vurgulanmaktadır ^(6,7). Etyolojik heterojen yapı, hastalıkta, genetik özelliklerin, doku tipinin, virüsler, ilaçlar ve oto-antikorların, yaş ve şişmanlığın birlikte rol oynamasıyla açıklanmaktadır. Örneğin, insüline bağımlı Diabetes Mellitus'da (IDDM) etyoloji, belirli bir genetik duyarlılık temelinde otoimmün nedenlerin, virüslerin, diabetik kimyasal ajanlar gibi çevresel faktörlerin etkileşimleriyle bağlantılı bulunmaktadır ⁽⁸⁾. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (NIDDM) da ise beslenme ve vücut ağırlığının rolü oldukça önemlidir. Ailesel insidansı, genetik ilişkisi IDDM'a göre daha yüksektir. IDDM birinci derecede akrabaların % 10'unda bulunurken, NIDDM'da bu % 2'dir. Ayrıca NIDDM, daha ileri yaşlarda başlamakta, IDDM'da olduğu gibi HLA grupları ve oto-immünite ile ilişkili bulunmamaktadır ⁽⁷⁾.

Gebelik diabet ise NIDDM'a klinik ve etyolojik yönden benzemektedir. Gebelikte başlaması ve gebeliğin sonlanması ile genellikle hızla iyileşmesi, hiperinsülinemik karakteri ile ayrılık gösterir. Gebeliğin hormonal, metabolik etkileri ile NIDDM arasında bir ilişki yoktur.

Gebelik Diabetinde Etyolojisi

Gebelik Diabeti (GD)'nin gebelik ilerledikçe ortaya çıkma olasılığının artışı, gebelikten hemen sonra hızla gerilemesi, daha çok gebelik sırasında ortaya çıkan metabolik-hormonal etkileri düşündürmektedir. Bu hastalarda vücudun metabolik dengesi bozulmakta, yağ metabolizması aktive olmaktadır. Yağ metabolizmasının aktive olması insüline karşı gelişen dirençte önemli rol oynamaktadır.

Gebelikte plasentada yapılan plasenta laktojen hormon (hPL), östrojen ve progesteron, plasentanin diabetojenik hormonları olarak adlandırılır. hPL güçlü bir insülin antagonistidir. Gebeliğin 10. haftasında artmaya başlar, 20. haftada artış 300 kata ulaşır. hPL lipolizi stimüle ederek serbest yağ asitlerini serbest yağ asitleri de periferide insülin direncini artırır ⁽⁸⁾.

Gebelikte İnsülin Salgısı ve Direnci

Gebelik hiperinsülinemik ve öglisemik bir durumdur ⁽⁹⁾. Gebeliğin erken döneminde glukoz östrojen ve progesteron artışından etkilenir. Östrojen ve progesteron artışı pankreas beta-adacık hücrelerinde hiperplaziye neden olmakta ve insülin salgısını artırmaktadır. Bu dönemde periferide glukoz kullanımı artar, maternal açlık glukoz düzeyini düşürür. Maternal dolaşımdaki aminoasitler azalırken, yağ asitleri, trigliseridler ve ketonlar artar ⁽¹⁰⁾.

Gebeliğin geç dönemlerinde yağların kullanımı giderek artar. hPL lipoliz etkisi ile yağ dokularını uyandır. Gliserol ve yağ asitlerinin serbestleşmesi bu kez aminoasit ve glukoz kullanımını azaltır. hPL etkisi gebeliğin "diabetojenik durumundan" kısmen sorumludur. Östrojen, progesteron ve kortizol bu etkiyi az veya çok değiştirirler ⁽¹⁰⁾. İnsülin düzeyinin artmasına karşın glukoz kullanımının azalması bir insülin direncini gösterir ^(11,12). Bu dönemde 2-3 kat fazla insülin salgılanması ile birlikte glukoz düzeyinin

Tablo I. Diabetes Mellitus sınıflaması (6).

A. Primer (idiopatik)
1. İnsüline bağımlı Diabetes Mellitus (veya Tıp I DM)
2. İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus (veya Tıp II)
B. Sekonder (Endokrin, Pankreatik, Genetik, İlaçlar)
C. Malnütrisyona bağılı Diabetes Mellitus
D. Gestasyonel Diabetes Mellitus

düşmemesi ve normal düzeylerde kalması, periferide bir insülin direncinin varlığını göstermektedir (9,13,14,15). Son trimesterde normal ve diabetik gebelerde artmış insülin direnci, benzer yaş ve ağırlıktaki kontrol grubundan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (16). Normal bireylerde İV glukoz yükselmesinden sonra insülin yanıtındaki maksimal artış 3-5 dakikada olup bu, 1. faz insülin salınımıdır. 2. faz insülin salınımı ise İV glukoz yüklemesinin 10-60. dakikaları arasındadır. Yapılan araştırmalarda NIDDM'li bireylerde İV glukoz yüklemesine karşı olması gereken 1. faz insülin yanıtı yoktur (12). Normal gebe kadında da insülin direnci, İV verilen glukozu karşı oluşturan reaksiyonun 1. fazında kompanse edilirken, GD'li kadınlarda bu fazdaki reaksiyon azalmıştır. Ama bu hasta grubunun da % 20'sinde yanıtın normal gebelerdeki gibi olması, GD'nin heterojen bir hastalık olduğu kanısını güçlendirmektedir (16). İnsülin direnci gelişiminin gebeliğin hormonal yapısı ile ilgili olduğu bilinirken, bu durumu gebelerin neden % 2-3'ünün tolere edemediği bilinmemektedir. İnsülin direnci patofizyolojisinin hücrede, postreseptör düzeyinde olduğu konusunda belirli bir uzlaşma vardır.

İnsülin Reseptörleri

İnsülin reseptörlerinde gebelik boyunca meydana gelen değişiklikler gözlenerek etyolojide önemli olabileceği öne sürülmesine karşın, insülin reseptörlerinin GD'li kadınlarda prognostik bir değere sahip olmadığı kanıtlanmıştır (9). Östradiol ve relaksin yağ dokularında insülin reseptörlerini artırır, progesteron artırabilir veya azaltabilir, kortizol azaltır veya etkilemez, HCG ve HPL ise etkilememektedir (17).

Postpartum diabetiklerle, normal glukoz toleransı gösterenlerde ve tedavi edilmemiş normal ağırlıktaki GD'li kadınlarda insülin reseptörlerinde fark bulunmamıştır. Doku insülin reseptörleri gebelikteki hormonal değişikliklerden pek etkilenmemekle birlikte

(13,18), normal gebede insülin reseptörleri kişilere bağılı olarak gebelik boyunca farklılıklar göstermektedir (9,19).

Gebede hiperinsülinemiye karşın, hedef organlarda insülin reseptör bağılayıcılığı anlamlı ölçüde azalmaktadır. Böylece gebelikte ortaya çıkan insülin direncinin hücrede post-reseptör düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Post-reseptör Patolojisi

Kas dokusu insülinin hedef dokusu olarak oldukça önemlidir. Gebelikte kas hücrelerinde fosfofruktokinaz ve piruvatkinaz aktivitesi azalmaktadır. Bu azalma gebelerin kas dokusunda glikolizin azaldığını göstermektedir. Endokrinolojik değişiklikler ile serbest yağ asitleri de vücutta ve kas dokusunda artarak glikolizi ve insülin kullanımını azaltmaktadır (19). Gebelikte aktivitesi artan Threonin/Serine kinazlar da insülin etkisini hücre düzeyinde, post-reseptör alanında düşürmektedir (20).

Serbest yağ asitlerinin yükselişi, periferik dokuda ve karaciğerde insülin direncini artırır. Obez ve glukoz intoleransı bulunan kadınların karaciğerlerinde, insülin klirensi azalmıştır. Yüksek yağ asitleri portal kanda, fare karaciğerinde insülin klirensini azaltarak kullanımını kısıltmaktadır (21).

Ayrıca Glukoz-6 Fosfat Dehidrogenaz aktivitesi gebelerde yükselmiştir. Bu artış da hücrede glukoz kullanımını sınırlayan lokal serbest yağ asidi artışına neden olur (22).

GD'in birçok yönden Tip II diabete benzediği bilinmektedir. İnsülin direncinin bir başka kanıtı daha gösterilmiştir. İntertisyel amiloid birikintisi Tip II Diabet için spesifiktir. Farelere verilen amylin infüzyonu sonrası kasta glikojen sentezinin % 77 azaldığı, G-6 P konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır (23). Sonuçta dokularda glikolizis deprese olmakta, bir insülin direnci meydana gelmektedir.

Yaşlı ve obez hastalarda GD'e bir eğilim vardır. NIDDM'da olduğu gibi hastaların % 80'inin obez olduğu görülmektedir (2,19). Obez grupta % 9.9 bulunan GD, kontrol grubunda % 2.2 bulunmuştur (24). Obezite kanıtlanmış büyük bir risk faktörüdür.

Tablo II. GDM ve Bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bazı çalışmalarda birlikte ele alınmıştır. IVGTT, intravenöz GTT, N Hasta sayısı (27,28).

Çalışma Yılı	N	Tanı Kriterleri	İzlenen Süre (yıl)	% DM ve IGT
1960	71	Yüksek Kan g.	1-7	62
1972	232	Anormal GTT	5 <	55.6
1974	43	Anormal GTT	6 <	44.2
1980	233	Anormal GTT	4-8	4.5-45.5
1984	615		24 <	49.9
1985	109	Anormal IVGTT	22 <	35.0
	23	Anormal GTT	3 <	65
1988	89		12-18	65.2
1989	261	Anormal GTT	2-10	34
1990	60	Anormal GTT	3.5-6.5	78.3

Önceki yıllarda GD etyolojisinde yer verilen Pankreasta beta hücrelerine karşı gelişmiş adacık hücre antikoları (Islet Cell Antibodies-ICA), 1990 yılında yapılmış bir çalışmada düşük bulunmuş ve GD ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca GD'de beta hücrelerinin azalması ve insülopeninin olmadığı bilinmektedir (2,25). ICA'lann sadece IDDM'da kesin olarak rol oynadığı ve beta hücre yıkılması sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Özetle, bugün insülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu bilinmektedir. Bu direncin meydana gelmesinde gebelikte lipolizi aktive eden metabolik hormonal değişikliklerin ve bu değişikliklerin de bir sonucu olarak, kanda ve hücre düzeyinde artan serbest yağ asitlerinin önemli rolü vardır. İnsülin salgı artışının yanısıra insüline karşı periferide meydana gelen direnç, normal gebelerde etkisizleştirilmekte, ancak % 2-3 gebe kadın bunu yapamayarak, karbonhidrat intoleransı göstermekte ve GD kriterleri içine girmektedir. Post-reseptör patolojinin etyolojideki yerinin primer olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Gebelik Sonrası Prognoz

Gebelikte var olan insülinemi doğumdan hemen sonra % 30-50 azalma gösterir. Azalma sonraki 6-12 hafta içinde yavaşlayarak devam eder (26). Gestasyonel Diabetli gebelerde doğum sonrası karbonhidrat intoleransı, genel olarak hızla düzelmeye gösterse de bu hastalar sonraki yaşamlarında diyabet gelişmesi bakımından büyük bir risk taşırlar. GD'in kadında doğum sonrası prognozuna ilişkin çalışmalar Tablo H'de gösterilmiştir.

Tablo III. İki ayrı kritere göre DM insidensinin değerlendirilmesi (Birinci çalışma U.S. Public HC, İkinci çalışma O'Sullivan kriterlerine göre) (27).

İzlenen Yıl	Birinci Çalışma		İkinci Çalışma	
	N	% DM İnsidensi	N	% DM İnsidensi
0-1/4	308	0	229	0
1/4-1/2	301	0	150	6.6±1.8
1/2-1	290	2.7±0.9	147	6.6±1.8
1-2	287	3.7±1.1	140	8.6±2.1
2-3	265	8.8±1.6	92	23.7±3.5
3-4	251	13.2±2	53	38±4.4
4-5	240	14.6±2.1	31	42.3±4.7
5-6	227	16.8±2.2	1	52.1±5.9
6-7	212	20.9±2.4	2	52.1±5.9

Tablo IV. BMI'e göre Obezite sınıflaması (kg/m²) (31).

	BMI
Zayıf	< 20
Normal	20-25
Normalden ağır	25-30
Obez	30-40
Ağır obez	> 40

Son otuz yılda yapılmış çalışmaların sonuçlarına bakıldığında, GD sonrası DM gelişme yüzdeleri arasında birbirinden oldukça farklı sonuçlar görülmektedir (% 34 ve % 87.5 gibi). Bunun nedeni DM tanısında kullanılan OGTT kan glukozu kriterlerinin farklılığıdır (WHO, O'Sullivan; NDDG kriterleri gibi). Tablo IU'de United States Public Health Service ve O'Sullivan kriterleri ile değerlendirilmiş aynı çalışma gruplarındaki DM insidens farklılıkları görülmektedir (27). Bu kriterlerde belirli bir uzlaşma kuşkusuz bazı karışıklıkları önleyecektir.

Doğum sonrası bozulmuş glukoz tolerans testi bulunan 120 olgu 17 yıl izlenmiş ve DM % 40 oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bu oran % 10 bulunmuştur. Diabet tanısı konulan hastalar yıllara göre değerlendirildiğinde, ortalama her yıl % 9.5 olgunun hastalık kriterlerini taşıdığı görülmüştür (28).

GD Sonrası DM için Risk Faktörleri

Yaş arttıkça diabet insidensi bu hasta grubunda daha da artmaktadır (27,28,29).

Obezite ciddi bir risk faktörüdür. BMI (Body Mass Index)'e göre (Ağırlık, kg/boy, mg) obez olarak tanımlanan grupta risk artışı belirgindir (Tablo IV).

Tablo VI. GD'li hastanın postpartum değerlendirilmesinde 75 gr'lık OGTT (27,36).

Kapiller kanda		
Bozulmuş Glukoz Toleransı		
Açlıkta	(< 140 mg/dl)	
2. saat	(160-220 mg/dl)	
Diabet		
Açlıkta	(>140 mg/dl)	
2. saat	(>220 mg/dl)	
Plasmada (mg/dl)		
Normal	Bozulmuş Glukoz Toleransı	Diabetes M.
Açlıkta > 115	< 140	> 140
ve	ve	veya
90. dk. < 200	> 200	> 200
ve	ve	ve
2. saat < 140	140-200	> 200

Tablo VII. GD Sınıflaması (29) Not: WHO'e göre gebelikten hemen sonra glukoz intoleransı sürüyorsa bu hastalar GD sınıfına girmektedir (35).

Gebelik sonrası sınıflama	
1. 75. mg OGTT	
2. GTT normal ise GD tanısı konulur.	
3. GTT anormal ise NDDG veya WHO kriterlerine göre bozulmuş glukoz toleransı veya DM tanısı konulur.	

Obezite süresinin uzaması da diabet riskini artırmaktadır (30). NIDDM tanısı alan hastaların % 80'i obezdir (19,12).

Gebeliğinde insülin kullananlar, GD'yi izleyen yıllarda, hem de ilk yılda DM'a adaydırlar. Bir çalışmada bu hastaların ilk bir yılda IDDM tanısıyla yeniden insüline başlamaları % 63 olguda görülmüştür (29). Buschard tarafından izlenen 60 hastanın 9'u insülin tedavisini sürdürmüş, 37 hastada (% 63) ortalama 256 gün sonra yeniden insülin tedavisine gerek duyulmuştur (32).

Herediter risk tartışmalıdır. Ancak şiddetli dekompanse diabette ailesel bir ilişki bulunmaktadır (28,30).

Parite artışı DM için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Coğrafi bölge veya ırksal yönden görülme sıklığı farklılıkları bulunmaktadır. GD görülme sıklığı, Çinli ve İspanyollarda Amerikalı beyaz ve zencilerden daha siktir. Amerikalı beyazlarda % 18.5,

zencilerde % 28.3 bulunmuşken bu oran İspanyollarda % 36.3'dür (29). Aynı yazarın 1991'de yapılan bir başka çalışma benzer biçimde sonuçlanmıştır (30).GD, Güney Avrupa ve Güney Doğu Asya'da diğer bölgelere göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir (28).

Bir sonraki gebelikte hastaların yansı yine diabetik olacaktır (28). 1992 yılında yayınlanmış prospektif bir araştırmada, GD'le komplike 90 gebenin 47'sinde (% 52), yine GD gelişmiştir (34).

İzleme Programı

GD tanısı konulan gebenin, özellikle fetusa ait riskler nedeniyle yakından izlenmesi gerektiği obstetrisyenler tarafından bilinir. Ancak doğum sonrasında bu hastaların yeterince izlendiği veya yönlendirildiği tartışılabilir bir olgudur. GD öyküsü bulunan kadınlarda sonraki hayatlarında % 40-60'a varan sıklıkta DM gelişme olasılığı, bu hastalara belirli bir izleme protokolünün uygulanması gerektiğini göstermektedir. Çünkü bilindiği gibi erken tanı konulmayan DM'da vasküler, cerebral ve renal komplikasyonlar artacaktır.

IDDM için HLA-DR3, DR-4 ve ICA potansiyel hastalık belirteçleridir. NIDDM için bu gibi belirteçler yoktur. Erken tanı glukoz yükleme testleri ile sınırlıdır. Hiperglisemi aşikar diabetin tanısından on yıl önce mevcuttur ve vasküler, hipertansif etkiler irreversibl olarak bu dönemde gelişmeye başlar. GD'li hastalan izlemeden önce sınıflandırmak gerekir (TabloV).

Doğum sonrası OGTT'nin 75 gr ile yapılması önerilmektedir (28,29,35). WHO kriterlerine göre kapiller plasma düzeylerine 1. ve 2. saatlerde bakılarak hastalar izlenmekte ve sonuçlara göre hastalar sınıflanmaktadır.

GD'li hastalar belirli bir protokol ile izlenmelidir (Tablo VII). Bu protokole göre test sonuçları normal olan hastalar 2 yıl sonra, bozulmuş glukoz tolerans saptananlar aynntılı bir diyet programı verilerek 1 yıl sonra kontrole çağınlr. Gebelik sonrası veya izlemenin herhangi bir aşamasında diabet tanısı konulan hastalar ise bir endokrinoloğa gönderilmelidir (28).

KAYNAKLAR

1. Summary and Recommendation of the Third International Workshop Conference on gestational diabetes mellitus. Boyd E Metzger and the Organizing Committee Diabetes 40:197,1991.
2. **Nortberg Freinkel, Boyd E Metzger, Richard L Pelps, Sharon L Dooley, Edwart S Ogata, Ruta M Radvany:** Gestational Diabetes Mellitus. Heterogeneity of maternal age, Weight, insulin Secretion, HLA antigens and Islet Cell Antibodies and the Impact of Maternal Metabolism on Pancreatic B-Cell and Somatic Development in the Offspring. Diabetes 34:2,1985.
3. **Suat Effendic, Ulf Hanson, Bengt Persson, Alexandre Wajngot and Rolf Luft:** Glucose Tolerans, Insulin Release and insulin Sensivity in Normal Weight Woman with Previous Gestational Diabetes Mellitus Diabetes 36:413,1987.
4. **Steven G Gabbe:** Gestational Diabetes Mellitus The New England J Med 16:1025,1985.
5. **Steven G Gabbe and Richard W O'Shaughnessy:** Diabetes and other endocrine disorders during pregnancy Drug Therapy in Obs. and Gyn. 127-36.
6. **Donald WM:** Pearson inheritance and development of diabetes mellitus. Bailliere's Clinical O and Gyn 5:2,1991.
7. **Sema Akalin:** Diabetes Mellitusun Kliniği. Diabetes Mellitus. Ankara, Güneş Kitabevi, s.1, 1989.
8. **Lois Javanovic-Peterson and Charles M Peterson:** Pregnancy in the diabetic woman. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 21:2,1992.
9. **Edmond A Ryan, Mary J O'Sullivan and Jay S Skyler:** Insulin action during pregnancy Diabetes 34:380,1985.
10. **Mark B London, Steven G Gabbe:** Diabetes Mellitus and pregnancy. Obstetrik and Gynecol. Climes of North America. 19:4,1992.
11. **Haluk Işiloğlu:** Diabet ve gebelik. HUcrev Hatemi. Diabetes Mellitus. İstanbul, Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık s.224,1988.
12. **Sema Akalin:** Gebelik ve Diabet. Diabetes Mellitus, s.34-9 ve 149-50 Güneş Kitabevi, 1989.
13. **William N Spellacy:** Diabetes Mellitus ve Gebelik. Danforth Obs. ve Jin. 479,1990.
14. **Claus Köhl, Peter J Homnes and Ole Andersen:** etiology and pathophysiology of gestational diabetes mellitus Diabetes 34:2, 1985.
15. **Nagayasu Toyoda:** insulin receptors on erythrocytes in normal and obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol 144:679,1982.
16. **Thomas A Buchanan, Boyd E Metzger, Norbert Freinkel and Richard N Bergman:** Insulin sensitivity and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately and B cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 162:1008, 1990.
17. **Ryan EA and Enns L:** Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance J of Clin End and met. 67:341, 1988.
18. **Mary J O'Sullivan, Jay S Skyler, Karen A Raimer and Alfred Abu Hamad:** 357-78 Medical therapy in pregnancy. Appleton&Lance 1992.
19. **Claus Köhl.** Aetiology of gestational diabetes mellitus Bailliere's Clinical O and Gyn 5:2,1991.
20. **Mary C McGuire, Rose M Fields, Bulangu L Nyomba, Itamar Raz, Clifton Bogardus, Nicholas K:** Tonks and James Sommercom. Abnormal regulation of protein Tyrosine Phosphatase activities in skeletal muscle of insulin resistant humans Diabetes 40:939,1991.
21. **Jan Svedberg, Per Björntorp, Ulf Smith and Peter Lonnroth:** Free, fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes Diabetes 39:570,1990.
22. **Falholt K, Jensen I, Jensen LS:** Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type II diabetic patients. Diabetic Med 5:27,1988.
23. **Simona Frontoni, Soo Bong Choi, Donna Banduch and Luciano Rosseti:** In vivo insulin resistance induced by amylin primarily through inhibition of insulin-stimulated glycogen synthesis in skeletal muscle. Diabetes 40:568,1991.
24. **Susan R Johnson, Bruce H Kolberg, Michael W Varner, Linda D Railsback:** Maternal obesity and pregnancy. Surgery Gyn Obst 164:431,1987.
25. **Catalano PM, Tyzbit ED and Sims EAH:** Incidence and significance of Islet Cell Antibodies in women with previous Gestational Diabetes. Diabetes C 13:478-82
26. **William N:** Spellacy Diabetes Mellitus complicating pregnancy. Sciarra 2:27,1987.
27. **John B O'Sullivan:** Diabetes Mellitus After GDM Diabetes 40:131,1991.
28. **Olivia A Henry, Norman A:** Beischer Long term implications of gestational diabetes for the mother. Bailliere's Clin Obstet and Gyn 5:2,1991.
29. **Boyd E Metzger, David E Bybee, Norbert Freinkel, Richard L Phelps, Ruta M Radvany and Naomi Vaisrub:** Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. Diabetes 34:111,1985.
30. **James E Everthart, David J Pettitt, Peter H Bennet and William C:** Knowler. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. Diabetes 41:235,1992.
31. **Cecil:** Essential of medicine. p.420 Second Edition WB Saunders Company, 1190.
32. **K Buschard, I Buch, M Molsted-Pederson, P Hougaard, C Köhl:** Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. British Med J 294:275,1987.
33. **Dooley SC, Metzger BE, Cho N and Liu K:** The influence of demographic and phenotypic heterogeneity on the prevalence of gestational diabetes mellitus. Int J Gynecol Obstetr 35:13,1991.
34. **Gaudier FL, Hauth JC, Poist M:** Recurrence of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 30:755,1992.
35. Summary and recommendation of the second international workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. Diabetes 34:123,1985.
36. **Quilligan.** Zuspan. Current therapy in Obstetric and Gynecology. In Steven G Gabbe and Mark B London Diabetes Mellitus in pregnancy, Philadelphia, WB Saunders Company, 212,1990.