

بررسی عوارض مادری و جنینی دیابت در مراجعین به بیمارستان ولی عصر طی سالهای ۷۵-۱۳۷۰

دکتر صدیقه برنا، استادیار گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولی عصر
دکتر الهه درویش توانگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولی عصر

Evaluation of Maternal and Neonatal Complication in Diabetic Pregnants at the Vali-E-Asr Hospital During 1370-1375 ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases during pregnancy. In order to compare maternal and Neonatal complications in diabetic pregnant versus nondiabetic pregnant, a retrospective study was conducted at the obstetric department of Vali-E-Asr university hospital during 1370-1375 which included of 96 diabetic and 100 nondiabetic pregnant patients, the latter being accidentally chosen among 18000 pregnant women who has been referred this center.

The results showed that all maternal and obstetrical complications were higher in diabetic pregnant women with a C/S (cesarean section) rate of 71.3%, Preeclampsia 16.5%, hypertension 24.3% and poly hydramnios 4.3%. There was significant statistical difference ($P=0.0001$) between the two groups in all the above mentioned parameters except hydramnios. C/S was the most common maternal complication with a rate of 39.1% due to macrosomia compared with the control group with a C/S prevalence of 13% due to previos C/S.

A significant statistical difference ($P=0.0001$) between the case and contol group was also observed in the frequency of macrosomia and metabolic disorders in newborns infants. Hypoglycemia (25.2%) was the most common metabolic disorder in the case group.

Based on the results achieved, it can be concluded that although nowadays, maternal and perinatal complication have decreased substantially in diabetic pregnant patients, pregnancy in still associated with higher risks in this group.

Key Words : Diabetes and pregnancy; macrosomy; Fetal defects; hypoglecemia

چکیده

این مطالعه بصورت گذشته‌نگر بر روی پرونده ۹۶ مورد زن باردار دیابتی (گروه مورد) و ۱۰۰ مورد زن باردار سالم (گروه شاهد) که بصورت تصادفی از میان ۱۸۰۰۰ مراجعه کننده انتخاب شدند، انجام شده است.

در این مطالعه تمام عوارض مادری مورد بررسی (میزان سزارین ۷۱/۳٪، پراکلامپسی ۱۶/۵٪، فشار خون بالا ۲۴/۳٪

دیابت قندی (ملیتوس) یکی از شایعترین بیماریهای آندوکرینی است که در دوران حاملگی دیده می‌شود. دیابت در حاملگی باعث افزایش مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی است. هدف از این تحقیق، بررسی عوارض مادری و جنینی در زنان باردار دیابتی مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر در سالهای ۷۵ الی ۱۳۷۰ می‌باشد.

این مفهوم اشاره دارد که این اختلال یا در اثر حاملگی القاء شده است که احتمالاً بعلت تشدید تغییرات متابولیسم گلوکز و افزایش بعضی هورمونها است و یا اینکه دیابت حاملگی توسط حاملگی القاء نمی‌گردد بلکه در طی حاملگی پرده از روی آن بعنوان یک دیابت آشکار برداشته می‌شود. این فرم از بیماری با تست تحمل گلوکز شناسایی می‌گردد و به دو زیرگروه (کلاس A1 و کلاس A2) تقسیم می‌شود.

دیابت با مکانیسمهای متعددی سبب بروز عوارض زیر می‌شود:

- احتمال پره‌اکلامپسی و اکلامپسی افزایش می‌یابد.
- برخی عفونتهای باکتریایی در این نوع بیماران شایعتر است.

- هیدروآمیوس و زایمان سزارین در اینها شایع است.
- دیابت همچنین باعث افزایش ناهنجاریهای مادرزادی در جنین می‌شود (۳٪) که علل عمده مرگ و میر جنین را در این بیماران تشکیل می‌دهد.

- اختلالات متابولیسمی و ماکروزومی و زجر تنفسی از دیگر عوارض دیابتی است که در نوزادان مادران دیابتی دیده می‌شود (۲۴،۲۰۱).

شیوع تمام عوارض مذکور در دیابت آشکار بیشتر از دیابت حاملگی است. دیابت حاملگی در دوران حاملگی در (۲۰-۳۰٪) موارد به دیابت آشکار تبدیل می‌گردد و در ۵۰٪ موارد در سالهای بعدی به دیابت آشکار تبدیل می‌شود به همین خاطر این بیماران در بقیه دوران حاملگی و بعد از آن باید از نظر ابتلا به دیابت آشکار پیگیری شوند (۲).

هدف از این مطالعه بررسی عوارض مادری و جنینی در زنان باردار دیابتی می‌باشد.

روش و مواد

با مراجعه به بایگانی بیمارستان ولی عصر و مطالعه ۸۰۰۰ پرونده زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان ولی عصر، تعداد ۱۱۵ مورد زن باردار دیابتی بود که بعنوان گروه مورد انتخاب شدند و از میان کل مراجعین غیردیابتی ۱۰۰ مورد زن باردار سالم که از نظر سن و تعداد زایمان و سن حاملگی مشابه گروه

و هیدروآمیوس (۳/۴٪) در گروه مورد، بالاتر از گروه شاهد بود و در میان عوارض مادری به استثناء هیدروآمیوس بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری بدست آمد (P = ۰/۰۰۰۱). سزارین شایعترین عارضه مادری بود که در گروه مورد دیده شد و شایعترین علت سزارین در گروه شاهد سزارین تکراری با شیوع ۱۳٪ بود. از میان عوارض جنینی و نوزادی در دو مورد، ماکروزومی و اختلالات متابولیسمی، بین دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌دار بدست آمد (۰/۰۰۰۱، P =). شایعترین اختلال متابولیسمی در نوزادان گروه مورد هیپوگلیسمی با شیوع ۲/۲۵٪ بود.

این مطالعه بیانگر این نکته است که علیرغم اینکه این بیماران امروزه تحت مراقبتهایی ویژه قرار دارند و مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی در این بیماران نسبت به گذشته کاهش یافته است. ولی باز هم حاملگی در این بیماران نسبت به زنان باردار سالم پرخطر است.

مقدمه

دیابت قندی (ملیتوس) یکی از بیماریهای آندوکرینی است که شیوع آن در دوران حاملگی ۱-۳٪ می‌باشد قبل از کشف انسولین اکثر زنان دیابتیک نمی‌توانستند باردار شوند. ۵۰٪ این بیماران آموره داشتند و از حاملگیهای کم وقوع حدود ۱/۴ مادران و ۱/۴ جنین‌ها و نوزادان فوت می‌کردند. بعد از کشف انسولین در سال ۱۹۲۱ بچه‌دار شدن در زنان دیابتی شدید صورت واقعیت به خود گرفت و امروزه با بهترین مراقبتهای مرگ و میر مادری و پری‌ناتال در این زنان کاهش یافته است (۲). دیابت در حاملگی بر اساس نظر ADA (American Diabetes Assosiation) به دو صورت دیده می‌شود:

۱- دیابت آشکار (Overt)، خانمهایی که قبل از حاملگی دچار دیابت هستند که بر اساس طبقه‌بندی White به چندین کلاس (A-B-C-D-F-R-H) طبقه‌بندی می‌شود و ۲- دیابت حاملگی (۲۵،۹،۶،۱).

دیابت آشکار (Overt) ممکن است دیابت وابسته به انسولین (Type I) و یا غیروابسته به انسولین (Type II) باشد که هر دو نوع نیز در حاملگی دیده می‌شود. دیابت حاملگی به

شامل ناهنجاریهای جنینی ۳٪، ماکروزومی (وزن بالای ۴/۵kg (۳۵/۷٪)، مرگ داخل رحمی IUFD (۳٪)، اختلالات متابولیکی (۶۰٪) و زجر تنفسی RDS (۵٪) بود.

جدول ۲- توزیع فراوانی عوارض جنین و نوزادی در گروه مورد و شاهد.

در بهارستان ولی عصر از فروردین ۱۳۷۰ لغایت اسفند ۱۳۷۵

عوارض جنین و نوزادی	گروه مورد		گروه شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
آنومالی	۴	۳٪	۲	۲٪
ماکروزومی	۴۱	۳۵/۷٪	۱	۱٪
IUFD	۴	۳٪	۴	۴٪
IUGR	۴	۳٪	۳	۳٪
مدت بستری طولانی	۷۱	۶۱/۷٪	۴	۴٪
اختلالات متابولیک	۷۰	۶۰٪	۴	۴٪
دیسترس تنفسی	۶	۵٪	۲	۲٪
پلی سیتی	۹	۷/۸٪	۲	۲٪

جدول ۲ مقایسه عوارض جنینی و نوزادی را در بین دو گروه مورد و شاهد نشان می دهد. بیشترین اختلال متابولیکی در نوزادان مادران دیابتی هیپوگلیسمی (۲/۲۵٪) بود.

جدول ۳ مقایسه اختلالات متابولیکی را در بین نوزادان دو گروه مورد و شاهد نشان می دهد.

جدول ۳- توزیع فراوانی اختلالات متابولیک نوزاد بر حسب نوع در

نوزادان گروه مورد و شاهد، در بهارستان ولی عصر از فروردین ۱۳۷۰

لغایت اسفند ۱۳۷۵

اختلالات متابولیکی نوزاد	گروه مورد		گروه شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
هیپوگلیسمی	۲۹	۲۵/۲٪	۱	۱٪
هیپوکلسمی	۳	۲/۶٪	۰	۰٪
هیپر بیلیروبینمی	۱۲	۱۰/۴٪	۳	۳٪
هیپوگلیسمی + هیپوکلسمی	۱۳	۱۱/۳٪	۰	۰٪
هیپوگلیسمی + هیپر بیلیروبینمی	۱۴	۱۲/۲٪	۰	۰٪

شایعترین علت سزارین در گروه مورد ماکروزومی و در گروه شاهد سزارین قبلی ۱۳٪ بود.

مورد مطالعه بودند بطور تصادفی بعنوان گروه شاهد انتخاب شدند، کلیه اطلاعات مورد نظر از پرونده بیماران استخراج شد و سپس اطلاعات توسط بسته نرم افزارهای SPSS و Epi Info مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تعداد موارد دیابت در جمعیت مورد مطالعه ۱۱۵ نفر یعنی ۰/۶٪ بود و متوسط سنی گروه مورد مطالعه ۳۲ سال بدست آمد. از میان ۱۱۵ مورد بیمار دیابتی ۵۱ نفر (۴۴/۳٪) دیابت حاملگی داشتند و بیماری آنها در حاملگی تشخیص داده شده بود (۳۲ نفر کلاس A1 دیابت و ۱۹ نفر کلاس A2 دیابت). ۵۶ نفر (۴۸/۷٪) در کلاس B دیابت و ۸ نفر در کلاس C دیابت قرار داشتند.

جدول ۱- توزیع فراوانی عوارض مادری دیابت در گروه مورد و شاهد، در

بهارستان ولی عصر از فروردین ۱۳۷۰ لغایت اسفند ۱۳۷۵

عوارض مادری	گروه مورد		گروه شاهد	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
زایمان بطریق سزارین	۸۲	۷۱/۳٪	۱۸	۱۸٪
پراکلامپسی	۱۹	۱۶/۵٪	۰	۰٪
هیدرآمنیوس	۵	۴/۳٪	۰	۰٪
فشار خون بالا	۲۸	۲۴/۳٪	۱	۱٪
فشار خون بالا هنگام زایمان	۲۱	۱۸/۳٪	۳	۳٪

بیماری دیابت در ۹۶ بیمار با انسولین و ۱۹ مورد با رژیم غذایی کنترل شد. از ۱۱۵ مورد بیمار دیابتی تحت نظر این مرکز ۱۹ مورد جهت زایمان به این مرکز مراجعه نکردند و از مطالعه خارج شدند. نتایج عوارض مادری و جنینی دیابت در ۹۶ مورد زن باردار دیابتی به قرار زیر است. میزان سزارین در زنان باردار دیابتی ۷۱/۳٪ و شیوع پره‌اکلامپسی ۱۶/۵٪، هیدروآمنیوس ۴/۳٪ و فشار خون بالا ۲۴/۳٪ بود.

جدول ۱ مقایسه عوارض مادری را در بین دو گروه مورد و شاهد نشان می دهد. عوارض جنینی و نوزادی در گروه مورد

پرخاطر قرار دارند این تست در اواخر سه ماهه اول و اوایل سه ماهه دوم حاملگی انجام می‌شود. این موارد شامل: ۱- سن بالای ۲۵ سالگی - سابقه داشتن جنین درشت (بیشتر از ۴ kg) و جنین مرده - سابقه دیابت حاملگی در حاملگی قبلی - سابقه فامیلی دیابت - وزن بیشتر از ۹۰ Kg - می‌باشد. نتایج بدست آمده از این مطالعه از نظر میزان عوارض مادری و نوزادی مشابه نتایج مطالعات ذیل بود (۲۲،۲۱،۱۷،۱۵،۱۴،۱۳،۱۷،۱۰،۴).

اگر چه نتایج مذکور مشابه بعضی از مطالعات بدست آمده است ولی مقایسه زمان مراجعه این بیماران جهت درمان نشان داد که شیوع عوارض مادری و نوزادی دیابت در مادرانی که دیرتر از سن حاملگی ۳۲ هفتگی مراجعه کردند، بیشتر بود. ولی بر عکس اکثر زنان بارداری که از سه ماهه اول حاملگی تحت کنترل و درمان بودند، عوارض فوق کمتر بود. در این مطالعه دو مورد ناهنجاری جنینی وجود داشت، که مادران آنها دیابت شدید داشتند و قند خون آنها بخوبی در سه ماهه اول و دوم کنترل نشده بود. این یافته بیانگر این نکته است که شناسایی و درمان به موقع دیابت در قبل و بعد از حاملگی گام مهمی در جهت کاهش و آنومالیهای جنینی و دیگر عوارض نوزادی است (۱۶،۱۹).

اگرچه با پیشرفت طب مادر و جنین این بیماران تحت مراقبتهای ویژه قرار می‌گیرند و مرگ و میر و عوارض مادری و جنینی و نوزادی در این بیماران نسبت به گذشته کاهش یافته است. ولی باز هم نکات مبهمی در کاهش بعضی عوارض جنینی و نوزادی این بیماران وجود دارد و حاملگی در این بیماران نسبت به زنان باردار سالم هنوز پرخاطر تلقی می‌شود. این مطالعه نشان داد که با وجود اینکه بیماری دیابت به خوبی در این بیماران کنترل شده بود ولی باز هم عوارض مادری و جنینی در گروه مورد به مراتب بیشتر از گروه سالم بود. اقدامات زیر جهت کاهش عوارض در زنان باردار دیابتی توصیه شده است:

یکی از راههای کاهش شیوع ناهنجاریهای جنینی کنترل قند خون در قبل از بارداری است. به همین خاطر توصیه می‌شود که قبل از حاملگی سطح HbA1c که نشان‌دهنده کنترل قند خون در ۶-۸ هفته اخیر است، اندازه‌گیری شود. علاوه بر HbA1c میزان فروکتوز آمین نیز نشان‌دهنده چگونگی کنترل

جدول ۴ توزیع فراوانی علل سزارین را در بیماران دیابتی نشان می‌دهد.

با توجه به یافته‌های فوق اختلاف معنی‌داری با (P = ۰/۰۰۰۱) بین تمام عوارض مادری بجز هیدروآمیوس در بین دو گروه مورد و شاهد بدست آمد همچنین اختلاف معنی‌داری با (P = ۰/۰۰۰۱) بین عوارض نوزادی دیابت (اختلال متابولیکی و ماکرووزومی) بین دو گروه مورد و شاهد بدست آمد.

جدول ۴- توزیع فراوانی سزارین برحسب علت در مادران دیابتی بیمارستان ولی عصر از فروردین ۱۳۷۰ لغایت اسفند ۱۳۷۵

علل سزارین	گروه مورد	
	تعداد	درصد
Repeat	۲۵	۲۱/۷٪
ماکرووزومی	۴۵	۳۹/۱٪
دیستوشیا	۶	۵/۲٪
پوزیسبون غیر طبیعی جنینی	۶	۵/۲٪
دیسترس جنینی	۳	۲/۶٪

مرگ و میر پری‌ناتال در این ۹۶ مورد ۶ مورد بوده است که چهار مورد آن IUFD با علت ناشناخته در سن ۳۶-۳۳ هفته حاملگی است و ۲ مورد بعد از تولد بعلت ناهنجاریهای جنینی بود. مرگ و میر مادری در این ۹۶ مورد وجود نداشت.

بحث

شیوع دیابت در جمعیت مورد مطالعه ۰/۰۶٪ بدست آمده که با توجه به شیوع (۱۰-۱٪) آن در منابع و جوامع مختلف این میزان کمتر از حد مورد انتظار است (۱۳،۸،۲،۱).

ولی از آنجا که کل مراجعین در این مطالعه از نظر دیابت بررسی نشدند به همین خاطر رقم فوق درصد واقعی شیوع دیابت را در کل مراجعین بیان نمی‌کند.

جهت تشخیص و درمان به موقع دیابت قندی تست غربالگری با ۵۰ گرم گلوکز در سن ۲۴-۲۸ هفته حاملگی انجام می‌شود و در مواردی که افراد از نظر ابتلاء به دیابت در گروه

حاملگی نگهداری قند خون ناشتا در حدود (۶۰-۹۰ mg/dl) و قند خون ۲ ساعت بعد از غذا زیر ۱۲۰ mg/dl است. علاوه بر کنترل قند خون مادر، تستهای ارزیابی سلامتی جنین بخصوص BPS (بیوفیزیکال پروفایل) هفته‌ای ۲ بار از سن ۲۶ هفتگی در دوران بارداری شروع می‌شود و تا زمانی که اندیکاسیون مادری و جنینی برای ختم حاملگی زودرس وجود نداشته باشد، حاملگی در دیابت حاملگی تا ترم و در دیابت شدید تا ۳۸ هفتگی ادامه می‌یابد (۱،۲،۳،۴).

با توجه به عوارض مادری و نوزادی دیابت و احتمال عود آن در حاملگیهای بعدی مادران و نوزادان دیابتی بعد از حاملگی نیز باید پیگیری شوند (۵،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳).

دیابت حاملگی در ۵٪ موارد در سالهای بعدی به دیابت شدید تبدیل می‌شود بهمین خاطر توصیه می‌شود که تست تحمل گلوکز با ۷۵ mg گلوکز در (۶-۲) هفته بعد از زایمان انجام گردد. نوزادان این بیماران نیز ابتلاء به دیابت را به ارث می‌برند و نوزادانی که هر دو والدین آنها دیابت دارند در ۲۰٪ موارد به دیابت مبتلا می‌شوند به همین خاطر این نوزادان طی سالهای بعدی باید از نظر احتمال ابتلا به دیابت مورد بررسی قرار گیرند (۱،۲).

قند خون در ۲-۳ هفته اخیر می‌باشد و اندازه‌گیری آن قبل از بارداری شدن توصیه می‌شود. علاوه بر آن جهت کاهش ناهنجاری‌های جنینی در مادران دیابتی مصرف اسید فولیک با دوز ۴ mg روزانه در سه ماهه اول حاملگی توصیه می‌شود (۱۴،۱۵). در این مطالعه چهار مورد مرگ داخل رحمی جنینی وجود داشت که هیچ دلیل آناتومیکی و آسینکسی احتمالی برای مرگ جنین وجود نداشت. علت مرگ آنها احتمالاً بعلت عدم کنترل مطلوب دیابت بوده است. آنومالیهای جنینی - هیپرتانسیون مادری - هیپوگلیسمی و کتواسیدوز مادر از علل مهم مرگ و میر جنینی در دوران حاملگی می‌باشد. گفته می‌شود هیپوگلیسمی و کتواسیدوز مادر منجر به اختلالات متابولیکی بخصوص هیپرکالمی و اسیدوز جنینی شده و عوارض فوق باعث آریتمی قلب جنین و مرگ ناگهانی جنین می‌گردد.

جهت کاهش عوارض مذکور کنترل قند خون با (انسولین و رژیم غذایی و ورزش) در دوران حاملگی ضروری است. معمولاً دیابت حاملگی کلاس A1 با رژیم غذایی و ورزش قابل کنترل است. ولی دیابت حاملگی کلاس A2 همانند دیابت آشکار (Overt) با انسولین و رژیم غذایی و ورزش کنترل می‌شود (۱۶،۱۷). هدف از درمان دیابت در دوران

منابع

- 1- Creasy, Resnic, Maternal - Fetal medicine, 1999, Diabets 4 edition published sunders coin USA, 96s - 991.
- 2- Cuningham, Macdunald, Qunt, leveno, / Williams obstetrics, 1997 Diabetes 20 edition published Hall international INC in USA 1203-1223. Andreoli; Bennett; Carpenter; Plum; Cecil, Essential of Medicine, Third Edition/ W.B. Saunders company; 1993 P: 513-523.
- 3- Cnattingius; siberne-c; Nodstrom - ML/Pregnancy out come and infant mortality in diabetic patient, Diabet-Med 1994; Aug, Sep; 11(7): 696-700.
- 4- Cundy - T; Gamble - G; manuel - A; Town end K. Determinants of birth weight in women with established and gestational diabets , Aust N-Z-J -obstet - Gynecol, 1993; Aug; 33(3): 249-45.
- 5- Gordon M; Landon-Mb; Samuels-P; hissrich - s, perinatal outcome and long-term follow up associated with modern management of diabetic naphropathy obstet - Gynecol 1996 Mar; 87(3): 401-9.
- 6- Harry Keen MD frep; John Jarrellt MA MD Complications of Diabetes 1992, second edi; Edward Arnold 1992 p: 216-230.
- 7- How throne - G; Snodgress - A; un bridege - M, outcome of diabetic pregnancy Diabetes - Res Clin - Pract 1994, Oct; 25(3): 183-90.
- 8- Harold Rifkin, Max Ellenberog, Textbook of diabets Mellitus, Diabetes and pregnancy, 1992 B Edition publishing, Co. Inc, Vol 2 P: 689-709.
- 9- Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Harrison's Principles of Internal Medicine, 1994 diabetes-Res - Clin Pract 1993 Jul; 21(1): 39-42.
- 10- Kadiki - OA; Reddy - MR; Sahli-MA; Shawar - H, Outcome of pregnancy diabtic patients Diabetes - Res Clin Pract 1993 Jul; 21(1): 39-42.
- 11- K.G.M.M. Alberti; R.A Deffozo; H., kenn, International textbook of diabete Mellitus 1992 diabetes, John willy & sons volume 2 p: 1085-1095.
- 12- Kitzmiller - JI; combs - CA, maternal and prinatal implications of

- diabetes nephropathy, Clin - prinal 1993 Sep; 20(3): 561-70.
- 13- L. Esliej, Degroot, Degroot: Diabetes mellitus & pregnancy W.B Sanders, 1995; Vol 2 p: 1463-1476.
 - 14- MCC ance-DR; pettitt - DJ; Hanson - RL; Jacobsson - LT, Birth weight and non insulin dependent diabetes mellitus, BMJ 1993, Apr 30 (6934): 642-5.
 - 15- Miranda - JA; Mozas - J; Rojas - R-Esteva - G, strick glycemic control in women with pregestational insulin dependent diabetes mellitus, Amr - J-Gynecol, Obstet 1994, Dec 47(3): 223-7.
 - 16- Nasrat - HA; Aubushal - M; shalloub - jt, the outcome of pregnancy following untreated impaired glucose tolerance, Am-J-Gynecol-obstet, 1924 Oct 47(1): 1-6.
 - 17- Nastat-HA; Salleh M; Ardawi-Mighafoure-H/out come of pregnancy in diabetic mellitus, Amr -J-Gynecol-obstet, 1993 Oct; 43(1): 29-43.
 - 18- Penza - G; Banaczek; szatane - M; Diabetes Mellitus complicating pregnancy pol TV alek 1996-Jan; 51(5-1); 26-8.
 - 19- Reexe - EA; Homko-ci, Assesment and management of pragnancies complicated by pregestational and gestational D.M, J-Assoc-Acad-Minor-Phys; 1994; 5(3): 87-97.
 - 20- Rossen - B; siddigi - TA; Miodornik - M, Normalization of blood glucose in insulin dependent diabetic pregnancy and the risks of hypoglycemia obstet - Gynaecol surg, 1995, Jan; 50(1) 51-56
 - 21- Roth-S; Abernathy - Mp; Lee - Wh; pratt - L, Insulin like growth factor I and II peptide and messenger RNA Levels in macrosomicinfants of diabetic pregnancies , J-soc - Gynecol - Inve 1996, Mar-Apr; 3(2): 78-84.
 - 22- Sanderson-DA; Wilcox MA, Relative macrosomia indentified by the individualised birth weight ratio, Acta - Obstet Gynaecol-second 1994 Mr 73(3): 246-9.
 - 23- Steel -JM; Hohonstone FD, Guide lines for the management of insulin dependent diabetes mellitus in pregnancy, Drugs 1996; Jol 52(1): 60-7.
 - 24- Thompson-DM; Dansereau-J; Creed-M; Ridell-L, Tight glucose control results in 150 patients with gestational diabetes, obstet-Gynaecol 1994; Mar 83(3): 362-6.
 - 25- Wilson; Brandwal; isselbacher; petersdorf; Harrison's principles of internal medicine, 1994; Diabet, Published MC grow Hill, Vol 1 P: 1997-200.
 - 26- Yashida - A; Morozumi - K; Takeda - A; koyama -K Renal complication during pregnancy in patient with diabetes mellitus Nippon Jinzo - Gakkai - shi, 1994; Nov; 36(11): 1320-4.