تأثير سن حاملگي در زمان شروع مراقبتهاي دوران بارداري بر بروز ناهنجاري هاي مادرزادي در نوزادان مادران مبتلا به ديابت وابسته به انسولين مراجعه كننده به مركز تحقيقات ديابت خراسان (**1383-1379**)

نويسنده :

دكتر فريده اخلاقي

استاديار گروه زنان و مامائی

تاريخ ارائه : 83/7/7 تاريخ پذيرش : 83/9/15

Effect of Gestational Age at Onset Prenatal Care on the Risk of Occuring Congenital Malformations in the Offspring of Insulin Dependent Diabetic Pregnant Women Who Registered in the Khorasan Diabetes Research Center(2000-2004)

Abstract:

Objective: The purpose of this study is to determine the rate of congenital anomalies in relation with gestational age at the onset of prenatal care in insulin-dependent diabetic women.

Material and Methods: From 10/2000–10/2004, we prospectively collected data from 92 pregnancies and offsprings of women with IDD who were registered for prenatal care in Khorasan Diabetic Resaerch. The data of different causes in relation to the rate of congenital anomalies in offspring defined and statistical analysis utilized Fisher's exact test and Z test.

Results: A total of 92 pregnant women with IDD who registered for prenatal care in the Khorasan diabetic research studied. The mean age of pregnancy at onset for prenatal care was 15.1 weeks. 69 women initiate a prenatal care early and before 20 weeks of pregnancy, 23 women later and after 20 weeks of pregnancy. In a total 11 neonatal congenital anomalies, 1 in early prenatal care group and 10 in late prenatal care group, the different was significant. Maternal age, parity, duration of diabetes, regularity in care and gestational age at onset the prenatal care were significant in association with the occurrence of malformations. Mean value of blood glucose and neonatal birth weight was not significant in association with the occurrence of malformations.

Conclusions: Poor glucose control before and during the early weeks of gestational age has emerged as the major cause of congenital malformations and perinatal mortality. Therefore insulin dependent diabetic women should be initiate a early to prenatal care and normoglycaemia should strive for pregnancy.

Key Words: Congenital Malformations, Insulin Dependent Diabetes, Early Prenatal Care, Late Prenatal Care, and Hyperglycemia.

دوره هفتم
شماره دوم
1383

آدرس مكاتبه :

مشهد ، بيمارستان حضرت زينب(س)، آخر خيابان آخوند خراساني، روبروي ورزشگاه مهران

تلفن: 0511-8548777 - فاكس: 0511-7615219

Email: f-akhlaghi@mums.ac.ir

مقدمه :

شناخته شده ترين عارضه ديابت مادر در اوايل حاملگي تشكيل ناهنجاري هاي مادرزادي در جنين است . ديابت مادران مي تواند رشد و تكامل جنين را در طي حاملگي تحت تأثير قرار دهد به طوريكه در طي سه ماهه اول حاملگي باعث سقط خودبخودي و ناهنجاري هاي مادرزادي مي شود و در طي سه ماهه دوم و سوم حاملگي باعث افزايش انسولين خون و رشد بيش از حد جنين مي گردد (1) .

ميزان بروز ناهنجاري هاي شديد مادرزادي در زنان مبتلا به ديابت وابسته به انسولين 6% تا10% مي باشد كه 5-3 برابر جمعيت عمومي مي باشد (2) . عموماً باور بر اين است كه افزايش بروز ناهنجاريهاي شديد مادرزادي از كنترل ضعيف ديابت در دوران قبل از حاملگي و همچنين در اوايل حاملگي ناشي مي شود ، به طوريكه در آن دسته از زناني كه در دوره حول و حوش لقاح تحت كنترل بوده اند ميزان ناهنجاريهاي جنيني 5% است در حاليكه اين ميزان در گروهي كه پس از كامل شدن دوران اندام زايي (ارگانوژنز) براي مراقبت مراجعه كرده بودند 9% مي باشد (3،4،5،6) . با توجه به اينكه در صورت فقدان مشاوره و مراقبت اختصاصي قبل از بارداري 8 % تا 13% از نوزادان متولد شده از اين بيماران مبتلا به ناهنجاريهاي شديد مادرزادي مي شوند(7،8) ، لذا در اين مطالعه به بررسي اهميت زمان شروع مراقبتهاي دوران بارداري و نظم در مراجعات و كنترل ديابت در ارتباط با بروز ناهنجاريهاي مادرزادي پرداخته مي شود.

روش مطالعه :

اين مطالعه به طريقه آينده نگر و بر روي 92 خانم باردار مبتلا به ديابت وابسته به انسولين انجام شد . به طوريكه زنان حامله مبتلا به ديابت وابسته به انسولين بدون سابقه ابتلا به ناهنجاري هاي كروموزومي شناخته شده و يا تماس با مواد ناقص الخلقه ساز (تراتوژن)، از تاريخ مهر 1379 لغايت مهر 1383 با اولين مراجعه به واحد مراقبت هاي دوران بارداري در مركز تحقيقات ديابت خراسان وارد اين مطالعه شدند. اين زنان از نظر سن ، تعداد حاملگي ، مدت ابتلا به بيماري ، متوسط ميزان قند خون در طي حاملگي، اولين مراجعه جهت شروع مراقبت هاي دوران بارداري و همچنين نظم در مراجعات جهت مراقبت هاي دوران بارداري و كنترل ديابت و همچنين وزن هنگام تولد و ميزان بروز ناهنجاري هاي مادرزادي در نوزاد آنها تحت مطالعه و بررسي قرار گرفتند . سپس با استفاده از روشهاي آماري آزمون مقايسه نسبتها (Z) و Fisher's exact test فراواني آنوماليهاي مادرزادي در ارتباط با عوامل مختلف در دو گروه مورد مطالعه تحت تجزيه و تحليل آماري قرار گرفت . ومقادير P value كمتر از 0/05 معني دار محسوب شد.

نتايج :

در اين مطالعه 92 خانم باردار مبتلا به ديابت نوع وابسته به انسولين تحت بررسي قرار گرفتند ، اين افراد در محدوده سني 18 تا 39 سال قرار داشتند كه ميانگين و انحراف معيار سن در آنان 4/4 ± 25/3 سال بود . مدت ابتلا به بيماري در آنان با ميانگين و انحراف معيار 5/2 ± 7/4 سال بود . تعداد حاملگي در اين زنان با ميانگين و انحراف معيار6 /1 ± 2/4 بود. متوسط سن حاملگي در اولين مراجعه به مركز تحقيقات ديابت خراسان جهت تشكيل

پرونـــــده و شـــــروع مراقبتهـــــاي دوران بارداري15/1 هفته با انحراف معيـار 8/7 هفتـه بود . ميانگين و انحراف معيـار قنـدخون زنـان تحت مطالعه در طي دوران بارداري و مراقبـت 44/3 ± 133/2 ميلي گـرم در دسـي ليتـر بـود. ميانگين وزن نـوزادان در هنگـام زايمـان 3400 گرم با انحراف معيار 73 گـرم بـود . تعـداد 40 نفر (43/5 %) از افراد به طور منظم و 42 نفـر (56/5 %) به طور نامنظم جهت كنترل قند خون و انجـام مراقبتهـاي دوران بـارداري مراجعـه كـرده بودنـد . اولـين مراجعـه بـراي شـروع مراقبتهـاي دوران بـــارداري در افـــراد مـــورد مطالعـــه در 69 نفـــر (75%) قبـــل از 20 هفتـــه حـاملگي و در 23 نفـر (25%) بعـد از 20 هفتـه حـاملگي بـود . از كـل نـوزادان متولـد شـده از مـادران در ايـن مطالعـه 11 نفـر (12%) داراي ناهنجـاری مـادرزادي بـوده و 81 نفـر (88%) بدون ناهنجاری مادرزادي متولد شـدند . انـواع ناهنجاريهـاي مختلـف درايـن نـوزادان شـامل ناهنجاري قلبـي در 2 مـورد ، ناهنجـاري سـيتم عصبي در 3 مورد و اختلال در تشـكيل انـدامها در 6 مورد ديده شد .

در ايـن مطالعـه ارتبـاط برخـي از عوامـل بـا ناهنجاري هاي مادرزادي مورد بررسـي قـرار گرفتند ، به طوريكـه جـدول 1 نشـان مـي دهـد ميانگين سن و تعـداد حـاملگي در مـادراني كـه نوزاد آنها داراي ناهنجاري مادرزادي بوده در مقايسه با مادراني كـه نـوزاد بـدون ناهنجـاري بـدنيا آورده انـد اخـتلاف معنـي داري داشـت . مدت ابتلا به ديابت در مـادران بـا فرزنـد داراي ناهنجـاري بيشـتر از مـادران بـا فرزنـد بـدون ناهنجاري بود اما از نظر متوسـط قنـد خـون و وزن نوزاد هنگام تولد اختلاف معني داري بـين دو گروه مشاهده نشد .

جدول شماره 2 نشان مي دهد كـه نسـبت تولـد نوزادان با ناهنجاري مادرزادي در مادراني كـه در طـي بـارداري داراي مراقبـت هـاي نـامنظم بودند در مقايسه بـا كسـاني كـه داراي مراقبـت هاي منظم بودند بطور معني داري بيشتر اسـت (p = 0/035) . همچنـــين 45/5 % از مـــادران داراي نـوزاد بـا ناهنجـاري پـس از گذشـت 20 هفته از حاملگي جهـت مراقبـت مراجعـه نمـوده بودند كه بيش از نسبت مادراني بود كـه نـوزاد بدون ناهنجاري متولد كرده بودنـد (p =0/047) . همچنين نتايج نشان داد تعداد حاملگي بـيش از 3 بار داراي اثر معني داري بـر تولـد نـوزاد بـا ناهنجاري مـادرزادي در ايـن زنـان مـي باشـد (p = 0/003) .

بحث :

ناهنجاري هاي همراه با ديابت معمولاً در اوايـل حاملگي اتفاق مي افتـد ، بـه طوريكـه بيشـترين ناهنجاري هاي جنيني در حاملگي هاي همراه با ديابت ، قبل از هفته 8 حاملگي ايجـاد مـي شـود (9) . در چندين مطالعه بالينی ارتباط قـوي بـين كنترل قند خون مادر در دوران قبل از حـاملگي و ايجاد ناهنجاري ديده شده است . البته گرچه ارتبـاط معنـي داري بـين افـزايش قنـد خـون و ناهنجـاري هـاي مـادرزادي وجـود دارد امـا مكانيسم اصلي جهـت تكامـل غيرطبيعـي جنـين هنـوز كـاملاً معلـوم نيسـت (10) . در مطالعـات بالينی كنترل دقيق قند خون در قبـل از حـاملگي و يا اوايل بـارداري باعـث كـاهش بـروز تعـداد نقائص ساختماني در نوزادان مي شود .

آقاي Fuhrmann و همكاران اثـرات قنـد خـون در حد طبيعی (يوگليسمي) يا در 420 زن مبتلا به ديابت وابسته به انسولين در قبل از بارداري بررسي كردند و كـاهش معنـي داري در ميـزان ناهنجـاري هـاي بـدو تولـد (7/5 % در مقابـل 0/8%) در فرزندان اين زنان كـه كنتـرل دقيـق و

شـدید قبـل از بـارداري داشـتند در مقایسـه بـا آنهايي كه نداشتند نشـان دادنـد (11) . البتـه در مطالعه مـا هـيچ كـدام از ايـن زنـان مشـاوره و مراقبت قبل از بارداري نداشتند و متاسفانه همه آنان بعد از باردار شدن مراجعه نموده بودند و ميزان بروز ناهنجاري هاي مـادرزادي در آنـان 12% بود..

آقاي Kitz miller و همكاران بـر روي 84 زن مبتلا به ديابت وابسته بـه انسـولين كـه قبـل از حـاملگي تحـت مشـاوره و درمـان قـرار گرفتـه بودند را در مدت 7 سـال بررسـي كردنـد و بـا گروه كنترل كه 110 زن مبتلا به ديابـت بودنـد كه براى اولين بار طـى حـاملگى مراجعـه كـرده بودند را تحت مقايسـه قـرار دادنـد . 12 مـورد (10/9 %) ناهنجاري مادرزادي عمده در گـروه بدون مشاوره قبل از بارداري در مقايسه با يك مورد (1/2 %) ناهنجاري مادرزادي در گروهـي كه مشاوره داشتند گزارش كردند(12) .

آقاي Mills و همكاران ميزان ناهنجـاري هـاي مادرزادي را در گروهـي از زنـان ديابتيـك كـه مراقبـت قبـل از بـارداري داشـتند بطـور معنـي داري كمتر از گروهي كه بطـور معمـولي جهـت كنترل هاي دوران بارداري مراجعه كرده بودند گـزارش كردنـد . همچنـين ميـزان ابـتلا بـه ناهنجاري هاي مادرزادي در فرزندان مـادران ديابتيك كه مراقبت زودهنگام بارداري را شروع كرده بودند بطور معني داري كمتـر از فرزنـدان زناني كه مراقبت را بعـد از دوران انـدام زايـي (ارگـانوژنز) شـروع كـرده بودنـد ، بـود (13) . چنانكـه در مطالعـه مـا نيـز ميـزان بـروز ناهنجاري هاي مادرزادي در نـوزادان مـادراني كه در اوايل بارداري و قبل از هفته 20 حـاملگي مراقبت را شروع كـرده بودنـد بـه طـور معنـي داري كمتر بود.

آقاي Willhoite و همكاران در 185 زن حامله ديـابتي ميـزان ناهنجـاري هـاي مـادرزادي را بررسـي گردنـد . در كسـاني كـه مراقبـت و مشاوره را قبل از حاملگي شـروع كـرده بودنـد در مقايسه با كساني كه مراقبت هاي منظم قبـل و در طـي حـاملگي نداشـتند بطـور معنـي داري نقائص مادرزادي عمـده و ميـزان مـرگ و ميـر جنيني و نوزادي كمتر بـود (14) كـه ايـن نيـز موافق با نتايج به دست آمده در مطالعـه مـا در مـورد مراقبتهـاي مـنظم در طـي بـارداري مي باشد .

همه اين مطالعات اين فرضيه را تقويت مـي كنـد كـه افـزايش قنـد خـون و نتـايج متابوليـك آن نـاقص الخلقـه زا (teratogen) بـوده و كنتـرل دقيـق قنـد خـون در طـي دوران انـدام زايـي (organogenesis) باعث كاهش شديد در ميزان كلي نقايص جنينى ديابتيـك مـي شـود . بـروز ناهنجـاري هـاي مـادرزادي در ديابتيـك هـاي وابسته به انسولين در اكثر ارگانهاي جنيني قبل از هفتـه 7 حـاملگي ايجـاد مـي شـود . ايـن ناهنجاري ها شامل نقـص در سيسـتم عصـبي مركزي مخصوصاً آنانسـفالي ، اسـپينابيفيداي بـاز و احتمـالاً هولوپرونسـفالي كـه 10 برابـر افـزايش دارد ناهنجاريهـاي قلبـي مخصوصاً نقص در ديواره بطني و مخلـوطي از اخـتلالات شـامل جابجـائي در عـروق بـزرگ ، 5 برابـر بيشـتر ديـده مـي شـود . فقـدان سـاكرال (sacral agenesia) يا ديس پلازي كـودال كـه 200 تا 400 برابر در فرزندان زنان ديابتيك در مقايسه با جمعيت عمومي بيشتر ديده مي شود، گرچه اين نقص علامـت شـاخص ديـابتي هـاي نيست و در حاملگي هاي غيرديـابتي هـم اتفـاق مـي افتـد (15) . Reece و Pinter و همكـاران تأييد كردند كه افزايش قند خون باعث تغيير در بسته شدن كانال عصبي بعلت اختلالات سلولها،

كاهش ميتوز و تغيير در بلوغ زود رس سلولها مي شود . همچنين اين محققين تأييد كردند كه افزايش قند خون در طي دوران اندام زايي داراي يك اثر تخريب كننده اوليه بر روي اعمال كيسه زرده و درنتيجه نقايص جنينی دارد (16). افزايش قند خون مادري توسط اغلب محققين به عنوان يك عامل اوليه ناقص الخلقه زا شناخته شده و نارسائي در كنترل قند خون و در نتيجه اختلال در سوخت و ساز مادري باعث غيرطبيعي شدن تشكيل جنين (Amberiogenes) مي شود . به طوريكه ناهنجاري هاي قلبي ، كليوي و سيستم عصبي مركزي معمولاً در طي 7 هفته اول حاملگي يعني زماني كه شروع مراقبت هاي دوران بارداري غيرمعمول است ايجاد مي شود (17) . در زناني كه كنترل ضعيف ديابت قبل از بارداري ، ديابت طولاني مدت و همچنين بيماري عروقي داشته باشند احتمال تولد يك نوزاد با ناهنجاري مادرزادي بيشتر است (18) . چنانكه در مطالعه ما نيز ميزان تولد نوزاد با ناهنجاري مادرزادي در مادران با ديابت طولاني مدت ارتباط قوي و معني داري داشت. بنابراين درمان و مشاوره زنان مبتلا به ديابت در سنين بچه آوري بايد قبل از حاملگي شروع شود .اما متاسفانه حتي در آمريكا هم كمتر از 20 % از زنان مبتلا به ديابت مشاوره قبل از بارداري دارند .

Fuhrmann و همكاران با درمان شديد قبل از بارداري در 307 زن ديابتي در آلمان شرقي بروز ناهنجاري هاي مادرزادي را تا حد يك درصد رساندند . در 90% قند خون متوسط اين زنان كمتر از 100 ميلي گرم در دسي ليتر بود .

در مقابل ميزان شيوع ناهنجاري هاي مادرزادي در 593 زن ديابتيك كه بعد از 8 هفته حاملگي جهت مراقبت مراجعه نموده بودند در حدود 8 % بود . تنها در 205 نفر از اين زنان قندخون متوسط كمتر از 100 ميلي گرم در دسي ليتر بود(19) .

اما در مطالعه ما متوسط قند خون اين زنان در طي بارداري به طور كلي در حدود 133 ميلي گرم در دسي ليتر بود و ميزان شيوع ناهنجاري هاي مادرزادي 12% و بالاتر از ميزان گزارش شده در مطالعه فوق الذكر بود و اين به علت عدم كنترل مناسب بيماري قبل از بارداري و همچنين عدم مشاوره و شروع مراقبتهاي به موقع جهت كنترل بارداري و ديابت مي باشد.

نتيجه گيري:

به طور كلي بروز ناهنجاري هاي مادرزادي عمده ناشي از كنترل ضعيف قند خون در قبل از بارداري و در اوايل بارداري می باشد كه اين منجر به مرگ و مير حول و حوش تولد مي شود (20) . پس زنان مبتلا به ديابت وابسته به انسولين بايد مراقبتهاي دوران بارداري را هر چه زودتر شروع و قند خون را در طي حاملگي در محدوده نرمال نگه دارند.

تقدير و تشكر :

از سركار خانم منيره مجتبوی كارشناس مامايی و مسئول درمانگاه تنظيم خانواده در مركز تحقيقات ديابت خراسان كه در تهيه و جمع آوری اطلاعات اين مطالعه كمک فراوانی كردند تشكر و قدردانی بعمل می آيد .

جدول 1 : مقایسه میانگین برخي عوامل مادري بر حسب وجود ناهنجاري در
نوزادان متولد شده از زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین
مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت خراسان (1383-1379)

متغیر	نوزاد داراي ناهنجاري	نوزادبدون ناهنجاري	نتیجه آزمون مقایسه نسبتها (Z) و Fisher’s exact test
سن (سال)	29/0 ± 4/ 3	24/8 ± 4/ 2	t = 3/1 p-value = 0/002
مدت ابتلا(سال)	10/2 ± 6/ 8	6/98 ± 4/ 9	t = 1/94 p-value = 0/027 (1 – taild)
تعداد حاملگي	4/2 ± 1/ 9	2/19 ± 1/ 5	t = 4/08 P< 0/001
متوسط قندخون	132/7 ± 35/ 8	133/3 ± 45/ 5	t = 0/04 p-value = 0/96
وزن نوزاد	3570 ± 74	3380 ± 73	t = 0/79 p = 0/43

جدول 2 : مقایسه فراواني برخي عوامل موثر در میزان تولد نوزاد با ناهنجاري
و بدون ناهنجاري در زنان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین
مراجعه کننده به مرکز تحقیقات دیابت خراسان (1383-1379)

بروزناهنجاري مادرزادي عوامل مختلف	نوزاد داراي ناهنجاري	نوزادبدون ناهنجاري	نتیجه آزمون مقایسه نسبتها (Z) و Fisher’s exact test
کنترل منظم			z = 1/79 p = 0/035 (1 – taild)
دارد	2 (% 18/2)	38 (%46/9)	
ندارد	9 (%81/8)	43 (%53/1)	
شروع‌مراقبت			z = 1/64 p = 0/047 (1 – taild)
20 < هفته	5 (%45/5)	18 (%22/2)	
20 ≤ هفته	6 (%54/5)	63 (%77/8)	
تعدادحاملگي			p = 0/003 Fisher ’s exact test
4 ≤	7 (%63/6)	15 (%18/5)	
4 >	4 (%36/4)	66 (%81/5)	

خلاصه :

هدف : هدف از اين مطالعه بررسي ميزان بروز ناهنجاري هاي مادرزادي در زنان مبتلا به ديابت وابسته بـه انسـولين در ارتباط با سن حاملگي در زمان شروع مراقبتهاي دوران بارداري مي باشد.

روش مطالعه : اين مطالعه به طور آينده نگر بـر روي92 زن بـاردار مبـتلا بـه ديابـت وابسـته بـه انسـولين كـه جهـت مراقبتهاي دوران بارداري به مركز تحقيقات ديابت خراسان ازتاريخ مهر ماه 1380 لغايت مهر ماه 1383مراجعه كـرده بودند، انجام شده است. اطلاعات لازم درموردارتباط عوامل مختلف با بروزناهنجاري هاي مادرزادي در فرزندان متولد شده ، جمع آوري و با استفاده از آزمون دقيق فيشر و آزمون مقايسه نسبتها مورد تجزيه و تحليل آماري قرار گرفت .

نتايج : به طور كلي 92 زن حامله مبتلا به ديابت وابسته به انسولين به منظـور مراقبتهـاي دوران بـارداري در مركـز تحقيقات ديابت خراسان، وارد اين مطالعه شدند. متوسط سن بارداري در اولين ويزيت جهت شـروع مراقبتهـاي دوران بارداري15/1 هفته بود . تعداد 69 نفر مراقبتهاي دوران بارداري را زودتر و قبل از 20 هفته حاملگي و 23 نفـر ديـر و بعد از 20 هفتگي شروع كرده بودند. به طور كلي از 11 مورد ناهنجاري هاي مادرزادي در نوزادان اين زنان فقـط يـك مورد آن در گروه با شروع مراقبت زودرس و 10 مورد در گروه با شروع مراقبت ديررس وجود داشت . كه اين تفاوت ازنظر آماري معني دار بود . سن مادران ، تعداد حاملگي ها ، مدت ابتلا به ديابت و نظم در مراقبتهاي دوران بارداري و همچنين سن بارداري در شروع مراقبتهاي بارداري در ارتباط با ايجاد ناهنجـاري هـاي مـادرزادي معنـي دار بـود.امـا متوسط ميزان قند خون و وزن نوزاد در زمان تولد در ارتباط با بروز ناهنجاري هاي مادرزادي معني دار نبود .

نتيجه گيري : كنترل ضعيف قند خون قبـل و در طـي شـروع هفتـه هـاي اول بـارداري باعـث ايجـاد ناهنجـاري هـاي مادرزادي می شود كه يك علت عمده در مرگ و مير حوالي تولد است . پس زنان مبتلا بـه ديابـت وابسـته بـه انسـولين بايد مراقبتهاي دوران بارداري را هر چه زود تر شروع و قند خون را در طي حاملگي در محدوده طبيعی نگه دارند .

كلمات كليدي: ناهنجاري هـاي مـادرزادي، ديابـت وابسـته بـه انسـولين، مراقبـت زود رس دوران بـارداري ، مراقبـت دير رس دوران بارداري ، قند خون بالا.

Refference:

1. Buchann T A. Effects of maternal diabetes mellitus on intauterine development.In: Leroith D, Taylor SI, Olefsky J M. Diabetes Mellitus. 2th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 844-850.
2. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancy complicated by type 1 insulin dependent dibetes in Sweden: Acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. Am J Perinat. 1993; 10:330-333.
3. Loeken MR. Free radicals and birth defects. Matern Fetal Neonatal Med. 2004 Jan;15(1):6-14.
4. Lepercq J. The diabetic pregnant woman. Ann Endocrinol (Paris). 2003 Jun; 64:S7-11.
5. Kalaidzhieva M, Popivanova A, Doicheva E, et al. Maternal insulin-dependent diabetes and congenital malformations in the newborn. Akush Ginekol (Sofiia). 2003; 42(3): 3-5.
6. Casson I F, Clarke C A, Howard C V, et al. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: Results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997; 35:275-278.

7. Mills JL, Baker L, Golman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: implications for treatment. Diabetes. 1975; 28:292.
8. Office of Population Censuses and Surveys. *Congenital malformation statistics*. London: HMSO, 1992-6. (Ser MB3.)
9. Weatherall JAC. Congenital malformations: Surveillance and reporting. *Popul Trends* 1978; 11:27-9.
10. Katase T, tetsuo M, Hamada T, Yakushiji M. The effects of glucose concentration on early embryogenesis using the whole embryo culture system on rats. Asia-Oceanian J Obstet Gynecol. 1992;18:363-369.
11. Fuhrmann K, Reiher h, semmler K, et al. Prevetion of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. Diabetes Care. 1993; 16:450-455.
12. Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, et al. Preconception management of diabetes continued through early pregnancy prevents the excess frequency of major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. JAMA. 1991; 265:731-736.
13. Mills JL, Knopp RH, Simpson Jl, et al. The NICHD-Diabetes in early pregnancy study: Lake of relation of increased malformation rates in infants of diabetic mothers to glycemic control during organogenesis. N engl J Med. 1988;318:671.
14. Wilhoite MB, Benner HW JR, Palomaki GE, et al.The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes: the experience of the Maine Diabetes in pregnancy Pregram. Diabetes care. 1993;16:450-455.
15. Landon MB, catalano PM, Gabee SG. Didetes Mellitus. IN: Gabee SG, Niebyl JR, Simpson JL. Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies. 4th ed . Newyork: Chirchill Livingstone, 2002.P: 1090.
16. Pinter E, Reece EA, Leranth CZ, et al. Yolk sac failure in embryopathy due to hyperglycemia ultrastructural analysis of yolk sac differentiation assiciated with embryopathy in rat conceptuses under hyperglycemic conditions.J Teratology. 1986; 33: 73.
17. Eriksson U: The pathogenesis of congenital malformations in diabetic pregnancy. Diabetes Metab rev, 1995;11:63.
18. Reece EA, hobbins JC: Diabetic embrypathy: Pathogenesis, Prenatal diagnosis and prevention. Obstet gynecol surv. 1986; 41:325.
19. Fuhramann K, Reiher H, Semmler K, et al. Prevention of congenital malformations in infants of insulin dependent diabetic mothers. Diabetes Care 1983;6:219.
20. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. J Matern Fetal Med. 2000 Jan-Feb;9(1):83-8 .