

Περιγεννητική θνησιμότητα στον προϋπάρχοντα της εγκυμοσύνης διαβήτη

Νικόλαος Βιτωράτος, Κωνσταντίνος Πανουλής

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Αρεταίειο Νοσοκομείο

Αλληλογραφία: Ν. Βιτωράτος, Αν. Καθηγητής

Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών «Αρεταίειο» Νοσοκομείο

Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 Αθήνα

E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Περίληψη

Η περιγεννητική θνησιμότητα καλύπτει τους θανάτους που συμβαίνουν στην εμβρυϊκή περίοδο (>22 εβδομάδων) μέχρι τον τοκετό και τις πρώτες 7 ημέρες της ζωής του νεογνού. Η συχνότητα της περιγεννητικής θνησιμότητας αποτελεί τον καλύτερο δείκτη περιγεννητικής υγείας μιας χώρας. Η περιγεννητική θνησιμότητα διαφέρει ανά τον κόσμο. Στην Ευρώπη αυτή κυμαίνεται μεταξύ 6 και 21%. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα συχνό νόσημα. Η συχνότητα του προϋπάρχοντος της εγκυμοσύνης διαβήτη έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Ο σακχαρώδης διαβήτης προδιαθέτει σε πολλές μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές, οι οποίες συμβάλλουν στην αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα που παρατηρείται σ' αυτόν τον μαιευτικό πληθυσμό. Έτσι η περιγεννητική θνησιμότητα κυμαίνεται μεταξύ 11,5 έως 66%. Οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη συχνότητα είναι οι συγγενείς ανωμαλίες διαπλάσεως και η προωρότητα. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας, είναι η καλή ρύθμιση του σακχάρου πριν την εγκυμοσύνη, στην διάρκεια της εγκυμοσύνης και ο σχεδιασμός του αριθμού των κήσεων.

Λέξεις κλειδιά: Περιγεννητική θνησιμότητα, διαβήτης, κύηση.

Εισαγωγή

Η περιγεννητική περίοδος, αρχίζει από την 22η συμπληρωμένη εβδομάδα της εγκυμοσύνης και τελειώνει 7 συμπληρωμένες ημέρες μετά τη γέννηση, χωρίζεται δε στην εμβρυϊκή και στην πρώιμη νεογνική περίοδο.

Η περιγεννητική θνησιμότητα καλύπτει τους θανάτους που συμβαίνουν στην εμβρυϊκή και την πρώιμη νεογνική περίοδο και η συχνότητά της αποτελεί

έναν από τους σπουδαιότερους δείκτες της περιγεννητικής υγείας κάθε χώρας.¹

Η περιγεννητική θνησιμότητα έχει μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες σ' ολόκληρο τον κόσμο, αλλά η συχνότητά της δεν είναι η ίδια παγκοσμίως. Υπάρχουν περιοχές με υψηλή θνησιμότητα (>45%) και άλλες με πολύ χαμηλότερη (<15%). Στην Ευρώπη, αυτή κυμαίνεται μεταξύ 6 και 21%, ενώ στον Κα-

ναδά και στις περισσότερες πολιτείες της Αμερικής είναι περίπου 7%.^{2,3,4,5}

Η περιγεννητική θνησιμότητα σχετίζεται με την ηλικία της γυναίκας, το βάρος γέννησης του νεογνού, όπως και με την ηλικία κύησης. Γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 20 και μεγαλύτερης των 40 ετών, νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης (ιδιαίτερα <1500 γρ.), όπως και η μικρή ηλικία κύησης παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα περιγεννητικής θνησιμότητας.⁵ Εν τούτοις επιπλοκές (Πίνακας 1), που παρουσιάζονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης όπως είναι: α) οι συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου, β) η προωρότητα, γ) η πλημμελής ενδομήτρια ανάπτυξη, δ) οι ενδομητρικές λοιμώξεις, ε) ο τραυματικός τοκετός και στ) η ευαισθητοποίηση στον παράγοντα Rhesus, αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για κακή περιγεννητική έκβαση.⁶ Παθολογικές καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση των αναφερομένων επιπλοκών, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, αυξάνουν την περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα.

Σακχαρώδης διαβήτης και εγκυμοσύνη

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα συχνό νόσημα, ιδιαίτερα στις αναπτυγμένες χώρες. Ταξινομείται ως εξής:⁷ 1) Διαβήτης τύπου I. Είναι ο διαβήτης που αναπτύσσεται συνήθως σε νεαρές γυναίκες (<30 ετών), συνοδεύεται με καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και σχετίζεται με οικογενειακό ιστορικό ή ανοσοβιολογικές καταστάσεις. 2) Διαβήτης τύπου II. Είναι ο διαβήτης που παρουσιάζεται συνήθως σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (>30 ετών), παχύσαρκες, με ινσουλινοαντοχή και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου II. 3) Διαβήτης που συνοδεύει ιδιαίτερες καταστάσεις, όπως φάρμακα (κορτικοειδή), τοξίνες ή ενδοκρινικά νοσήματα. 4) Διαβήτης της εγκυμοσύνης. Είναι η οντότητα που χαρακτηρίζεται από παθολογική καμπύλη σακχάρου, που ανακαλύπτεται ή πρωτοεμφανίζεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έγκυες γυναίκες που έχουν διαβήτη τύπου I ή II,

χαρακτηρίζονται σαν διαβητικές έγκυες με προϋπάρχοντα διαβήτη, ενώ αυτές που παρουσιάζουν ανώμαλη σακχαραιμική καμπύλη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, σαν διαβητικές έγκυες.

Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες, όντας μια από τις σπουδαιότερες παθήσεις σ' ολόκληρο τον κόσμο. Έτσι, όλο και μεγαλύτερος αριθμός εγκύων γυναικών παρουσιάζεται σήμερα, έχοντας αυτό το πρόβλημα.^{8,9}

Η συχνότητα εγκύων γυναικών με προϋπάρχοντα της εγκυμοσύνης διαβήτη έχει αυξηθεί από 3,1 το 1998 σε 4,7 για 1.000 γεννήσεις το 2004. Αυτή οφείλεται κυρίως στην απότομη αύξηση του διαβήτη τύπου II και στον ολοένα μεγαλύτερο αριθμό παχύσαρκων γυναικών στην αναπαραγωγική ηλικία.¹⁰

Μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές που συνοδεύουν τον σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί πληθώρα μαιευτικών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, και νεογνικών επιπλοκών, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3. Σε μεγάλη μελέτη από την Αυστραλία,¹¹ μεταξύ 433.379 κυήσεων, η συχνότητα θνησιγενών εμβρύων ήταν 2 φορές μεγαλύτερη μεταξύ διαβητικών γυναικών (16,7%), συγκριτικά με αυτή των μη διαβητικών εγκύων (6,4%). Επιπλοκές επίσης, όπως η υπέρταση της εγκυμοσύνης, ο πρόωρος τοκετός και η κυφορία μεγάλου βάρους παιδιών είναι 3 φορές, 5 φορές και 3,5 φορές αντίστοιχα μεγαλύτερη στις διαβητικές, συγκριτικά με τις μη διαβητικές έγκυες γυναίκες.¹² Ιδιαίτερα σε πληθυσμό 1.235 εγκύων, με διαβήτη τύπου I, η συχνότητα του πρόωρου τοκετού ήταν 7 φορές μεγαλύτερη (41,7%), συγκριτικά με τον φυσιολογικό εγκύμονα πληθυσμό (6,0%). Η συχνότητα δε γέννησης παιδιών με βάρος μεγαλύτερο των 4.500 γρ. ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερη μεταξύ των διαβητικών εγκύων.¹³

Το σοβαρότερο όμως πρόβλημα που παρουσιάζουν οι διαβητικές έγκυες, αυτές όμως με προϋπάρχοντα

Πίνακας 1: Οι κυριότερες επιπλοκές που αυξάνουν την περιγεννητική θνησιμότητα

- Συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου
- Προωρότητα
- Πλημμελής ενδομήτρια ανάπτυξη του εμβρύου
- Ενδομητρικές λοιμώξεις
- Τραυματικός τοκετός
- Ευαισθητοποίηση στον παράγοντα Rhesus

της εγκυμοσύνης διαβήτη, είναι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγγενών εμβρυϊκών ανωμαλιών. Σύμφωνα με μελέτη των Evers και συν.,¹⁴ η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών ήταν 8,9% μεταξύ 324 γυναικών με διαβήτη τύπου I και μόλις 2,3% μεταξύ 200.679 φυσιολογικών εγκύων γυναικών.

Σε άλλη πρόσφατη εργασία του Kinsley και συν.,¹⁵ η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών μεταξύ 372 εγκύων με διαβήτη τύπου I, ήταν 37% και το αντίστοιχο ποσοστό μεταξύ 112.725 φυσιολογικών εγκύων ήταν 14%. Οι συγγενείς ανωμαλίες, τις περισσότερες φορές είναι σοβαρές και αφορούν πλείστα όργανα. Ανωμαλίες στα μάτια, στα αυτιά, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στο ουροποιητικό σύστημα και κυρίως στην καρδιά και στο νευρικό σύστημα.¹⁶

Μια άλλη σχετικά συχνή επιπλοκή, είναι η εμφάνιση υδραμνίου. Η συχνότητα εμφάνισης υδραμνίου στο σακχαρώδη διαβήτη της εγκυμοσύνης, κυμαίνεται μεταξύ 8% και 20%.^{17,18}

Φαίνεται ότι η συχνότητα ενδομητρίου θανάτου και πρόωρου τοκετού, δεν αυξάνεται με την παρουσία υδραμνίου στις κησείς με διαβήτη της εγκυμοσύνης.^{19,20} Εν τούτοις, η συχνότητα πρόωρου τοκετού και ως εκ τούτου η προωρότητα αυξάνεται σημαντικά σε περιπτώσεις που αυτό παρουσιάζεται σε γυναίκες που κυοφορούν έμβρυα με συγγενείς ανωμαλίες ή έχουν προϋπάρχοντα της εγκυμοσύνης διαβήτη.^{21,22,23}

Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει επίσης τη νεογνική νοσηρότητα. Αυτή αυξάνεται λόγω δυστοκίας των ώμων (βλάβη αυχενικού πλέγματος, κατάγματα κλείδας), νεογνικής υπογλυκαιμίας, υπερχοληρυθριναιμίας, αναπνευστικής δυσχέρειας και υπετροφικής μυοκαρδιοπάθειας.¹⁴

Περιγεννητική θνησιμότητα

Αν και η περιγεννητική θνησιμότητα έχει δραματικά μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες, εν τούτοις παραμένει σε υψηλότερα επίπεδα στις διαβητικές μη-

τέρες, συγκριτικά με αυτή στις μη διαβητικές έγκυες γυναίκες. Σύμφωνα με μελέτη των Yang και συν.,¹² η περιγεννητική θνησιμότητα σε 260 διαβητικές έγκυες, ήταν 11,5% και αυτή μεταξύ 62.079 φυσιολογικών εγκύων 4,8%.

Σε πολυκεντρική μελέτη από τη Γαλλία²⁴ και σε 289 κησείς με διαβήτη τύπου I, η συχνότητα έφθασε το 66%, ενώ σε μια πιο πρόσφατη μελέτη και μεταξύ 1.706 γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, η συχνότητα των θνησιγενών ήταν 25,8% και αυτή των περιγεννητικών θανάτων 31,7%.¹⁶

Ένα νέο φαινόμενο είναι η αύξηση της συχνότητας του διαβήτη τύπου II στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας. Εκτιμάται ότι το 1/3 των διαβητικών εγκύων στο Ηνωμένο Βασίλειο, είναι διαβητικές τύπου II και αυτό το ποσοστό είναι ακόμη μεγαλύτερο στις ΗΠΑ.²⁵ Η περιγεννητική θνησιμότητα σ' αυτές τις έγκυες γυναίκες, είναι σχεδόν όμοια με αυτή που παρατηρείται στις έγκυες με διαβήτη τύπου I.^{25, 26}

Οι κυριότεροι παράγοντες που συμβάλλουν στην αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα, μεταξύ των διαβητικών εγκύων, είναι οι συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου και η προωρότητα. Σε εργασία των Yang και συν.,¹² μεταξύ 13 περιγεννητικών θανάτων, 5 (ποσοστό 38,5%) οφείλοντο σε συγγενείς ανωμαλίες διαπλάσεως του νεογνού. Επιπλέον, σε άλλη πρόσφατη εργασία των Sameshima και συν.²⁷ και μεταξύ 70 νεογνικών θανάτων, σε 38 παιδιά, ποσοστό περίπου 50%, ο θάνατος ήταν αποτέλεσμα προωρότητας.

Ένα ενδιαφέρον στοιχείο είναι το γεγονός ότι η περιγεννητική θνησιμότητα δεν παρουσιάζει αξιόλογες διαφορές με τη μέθοδο ή τη χρήση νέων σκευασμάτων ινσουλίνης, όπως είναι τα ανάλογα της ινσουλίνης.^{28,29}

Παράγοντες που συνέβαλαν στη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας

Η περιγεννητική θνησιμότητα στο διαβητικό εγκύ-

Πίνακας 2: Οι κυριότερες επιπλοκές που παρατηρούνται στις διαβητικές έγκυες

- Συγγενείς ανωμαλίες
- Θνησιγενή έμβρυα
- Υπερτασική νόσος της εγκυμοσύνης
- Πρόωρος τοκετός
- Μεγάλου βάρους έμβρυα και νεογνά
- Υδράμνιο

Πίνακας 3: Οι κυριότερες επιπλοκές που αυξάνουν στις διαβητικές έγκυες την νεογνική νοσηρότητα

- Δυστοκία των ώμων
- Υπογλυκαιμία
- Υπερχολερυθριναιμία
- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

μονα πληθυσμό, έχει δραματικά μειωθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Σε πρόσφατη έρευνα των Bell και συν.,¹⁰ στη δεκαετία του 1990, η συχνότητα θνησιγενών εμβρύων ήταν 38,7‰ και αυτής των περιγεννητικών θανάτων 48,4‰ στις έγκυες με προϋπάρχοντα διαβήτη, ενώ στην πρώτη δεκαετία του 2000 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 18,7‰ και 23,4‰. Οι κυριότεροι παράγοντες που συνέβαλαν σ' αυτή τη μείωση, ήταν η πριν τη σύλληψη ρύθμιση του σακχάρου, η καλή ρύθμιση του σακχάρου σ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα στο α' τρίμηνο, η προγραμματισμένη σύλληψη και ο κατάλληλος χρόνος αποπερατώσεως του τοκετού.^{30,31,32} Η προ της σύλληψης ικανοποιητική ρύθμιση του σακχάρου, δημιουργεί τις προϋποθέσεις ώστε στο α' τρίμηνο, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) να βρίσκονται σε φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα.^{24,33} Είναι γνωστό ότι ένας από τους υπεύθυνους παράγοντες για τη δημιουργία συγγενών ανωμαλιών του εμβρύου, είναι η υπεργλυκαιμία. Όσο λοιπόν τα επίπεδα της HbA1C, είναι κοντά στα φυσιολογικά όρια, ένδειξη καλής ρύθμισης του σακχάρου και απουσία υπεργλυκαιμίας, τόσο είναι μικρότερη η συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών.³⁴ Πληθώρα μελετών επιβεβαιώνουν τα προαναφερόμενα. Ενδεικτικά σε εργασία των Temple και συν.,³⁵ ένα παιδί μεταξύ 110 διαβητικών γυναικών βρέθηκε να παρουσιάζει συγγενή ανωμαλία, όταν η ρύθμιση του σακχάρου ήταν καλή, σε αντίθεση με 8 παιδιά μεταξύ 46 γυναικών με ανεπαρκή ρύθμιση σακχάρου. Σε άλλη μελέτη του Mc Elduff και συν.,³⁶ η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών μειώθηκε από 8,1% όταν υπήρχε κακή, σε 0,7% όταν η ρύθμιση του σακχάρου πριν την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκειά της ήταν ικανοποιητική. Τέλος στην πρόσφατη μελέτη των Bell και συν.,¹⁰ η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών σε θνησιγενή ή ζώντα παιδιά, μειώθηκε από 93‰ σε 63‰.

Η διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου, όχι μόνο στο α' τρίμηνο αλλά και σ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμβάλλει στη μείωση των

μαιευτικών επιπλοκών που προκαλούνται από τον σακχαρώδη διαβήτη, όπως είναι η προωρότητα, η υπερτασική νόσος της εγκυμοσύνης και η γέννηση μεγάλου βάρους παιδιών.^{26,37} Με τη μείωση λοιπόν της συχνότητας των συγγενών ανωμαλιών και των άλλων επιπλοκών, ιδιαίτερα της προωρότητας, μειώνεται δραματικά η συχνότητα της περιγεννητικής θνησιμότητας στις διαβητικές έγκυες γυναίκες. Αυτό χαρακτηριστικά φαίνεται στην εργασία των Calindo και συν.,³⁸ όπου μεταξύ 76 διαβητικών εγκύων γυναικών που ακολούθησαν τις ανωτέρω προϋποθέσεις (προ της σύλληψης φροντίδα, ρύθμιση του σακχάρου κ.τ.λ.) και 36 γυναικών που δεν τις ακολούθησαν, η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν 0% και 8,3% αντίστοιχα.

Συμπεράσματα

- ⇨ Όταν υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης, τότε η κύηση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα μαιευτικών και νεογνικών επιπλοκών.
- ⇨ Η περιγεννητική θνησιμότητα, ιδιαίτερα στον προϋπάρχοντα της εγκυμοσύνης διαβήτη, είναι μεγαλύτερη απ' ότι στο γενικό εγκύμονα πληθυσμό.
- ⇨ Οι σημαντικότερες αιτίες που προκαλούν την αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα είναι ο συγγενείς εμβρυϊκές ανωμαλίες και η προωρότητα.
- ⇨ Η φροντίδα πριν την εγκυμοσύνη, η πολύ καλή ρύθμιση του σακχάρου στη διάρκειά της, ιδιαίτερα στο α' τρίμηνο, αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες για τη μείωση της περιγεννητικής θνησιμότητας σ' αυτή την κατηγορία των εγκύων γυναικών.

Perinatal mortality in pregestational diabetes mellitus.

N.Vitoratos, C.Panoulis

2nd Department of Ob/Gyn University of Athens, Areteion Hospital

Correspondence: N. Vitoratos

2nd Department of Obstetric Gynecology,
University of Athens, Areteion Hospital
76 Vas. Sophias Av (11528), Athens, Greece
E-mail: nikolasvitoratos@yahoo.gr

Summary

The perinatal mortality covers the deaths occurring during the fetal period and the first week of life, and its rate is one of the most important perinatal health indicators. The perinatal mortality rate differs in the World. Particularly in Europe the rate ranges from 6 to 21‰. The prevalence of pregestational diabetes has increased from 3,1 per 1000 births in 1997 to 4,7 per 1000 births in 2004. There is a strongly elevated risk of congenital malformations, macrosomia, preeclampsia as well as preterm delivery in pregnant women with pre-existing type I and type II diabetes, all being contributors to the adverse fetal and neonatal outcome. Thus, the incidence of perinatal mortality in pre-existing diabetes mellitus ranges from 11,5 to 66 per 1000. The main factors contributing to this high rate of perinatal mortality are congenital abnormalities and preterm labor. Motivating diabetic women to plan their pregnancies, to optimize glycaemic control before conception and during pregnancy reduces the frequency of congenital abnormalities, obstetric complications and finally the perinatal mortality.

Key words: Perinatal mortality, diabetes mellitus, pregnancy.

Βιβλιογραφία

- 1.Lopez DO, Marin SR, Gonzalez EF. Terminology in perinatal medicine. In: Recommendations and Guidelines for Perinatal Medicine. Carrera JM (ed), Matres Mundi Publ, Barcelona 2007, p. 19.
- 2.United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population and vital statistics reports (statistical papers series A, Vol, LIV, No 3). New York, United Nations, 2002.
- 3.Health Canada. Canadian perinatal health report, 2003. Ottawa, Minister of Public Works and Government Services Canada, 2003.
- 4.World Health Organization. Estimated completeness of mortality data for latest year: <http://www.who.int/health-info/morttables/en/>, accessed 14 November 2005.
- 5.WHO Library Cataloguing-in-publication Data. Neonatal and perinatal mortality: country regional and global estimates (NLM classification: WS 16). World Health Organization, 2006.
- 6.Serra B, Scazzochio E. Evaluation and classification of high risk, Terminology in Perinatal Medicine in: Recommendation and Guidelines for Perinatal Medicine. Carrera JM (ed), Matres Mundi Publ, Barcelona 2007, p. 76.
- 7.Landon MB, Gabbe SG. Diabetes Mellitus, in: High Risk Pregnancy Management Options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonic B (ed). W.B. Saunders Company, London 1996, p. 277.
- 8.Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy a growing concern. Lancet 2002;359:1690-1692.
- 9.Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047-53.
10. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N. Trends in prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. BJOG 2008;115:445-452.
11. Mohsin M, Bauman AE, Jalaludin B. The influence of antenatal and maternal factors on stillbirths and neonatal death in new south wales, Australia. J Biosoc Sci 2006;38:643-657.
12. Yang J, Cummings EA, O'Connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 2006;108:644-650.
13. Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pedersen L, Ovesen P, Westergaard JG, Moeller M, Beck-Nielsen H. Outcomes in type I diabetic pregnancies. A nationwide, population-based study. Diabetes Care 2004;27:S819-2823.
14. Evers IM, de Valk HW, Visser GHA. Risk of complications of pregnancy in women with type I diabetes. BMJ 2004;238:915-919.
15. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and 2 diabetes mellitus. Clin Ther 2007;29:S153-S160.
16. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in bodies of women with type I or type II diabetes. Population based study. BMJ 2006;333:177-183.
17. Bartha JL, Martinez DEL, Comino-Delgado R. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus and prevention of diabetes-related complications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;109:41-44.

18. Magan EF, Chauham SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magan MI, Morrison JC. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Survey* 2007;62:795-802.
19. Chauhan SP, Martin RW, Morrison JC. Intrapartum hydramnios at term and prenatal outcome. *J Perinatol* 1993;13:186-189.
20. Shoham I, Wiznitzer A, Silberstein T, Fraser D, Holberg G, Katz M, Mazor M. Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol.* 2001;100:46-49.
21. Brady K, Polzin MJ, Kopelman JN, Read JA. Risk of chromosomal abnormalities in patients with idiopathic hydramnios. *Obstet Gynecol* 1992;79:234-238.
22. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995;86:389-391.
23. Walkinshaw SA. Pregnancy in women with pre-existing diabetes: management issues. *Seminars in Fetal and Neonatal Med.* 2005;10:307-315.
24. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcomes of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2990-2993.
25. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, Macpherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:33-39.
26. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 Diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003;20:734-738.
27. Sameshima H, Ikenone T. Risk factors for perinatal deaths in Southern Japan: Population-based analysis from 1998 to 2005. *Early Human Developm.* 2008;84:319-323.
28. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GHA, Dunne F, Demidova I, Hansen AP, Mersebach H. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin as part with human insulin in 322 subjects. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:186.e1-186.e7.
29. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levey I. Outcome of pregnancy in women with type I diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007;44:34-37.
30. Gunton JE, Morris J, Boyce S. Outcome of pregnancy complicated by pregestational diabetes - improvement in outcome. *Aust NJZ Obstet Gynaecol* 2002;42:478-481.
31. Roland JM, Murphy HR, Ball V, Northcote-Wright J, Temple RC. The pregnancies of women with type 2 diabetes: poor outcomes but opportunities for improvement. *Diabet Med* 2005;22:1774-1777.
32. Varughese GI, Chowdhury SR, Warner DP, Barton DM. Preconception care of women attending adult general diabetes clinics: are we doing enough? *Diabetes Res Clin Pract* 2007;76:142-145.
33. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason PE, Soeldner JC, Kitzmiller JL. Elevated maternal haemoglobin A1C in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Eng J Med* 1981;304:1331-1334.
34. Inkster M, Fahey T, Donnan P, Leese G, Mires G, Murphy D. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC pregnancy childbirth* 2006;6:30-38.
35. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type I diabetes: population based study. *BMJ* 2002;325:1275-1276.
36. McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA. Pregestational diabetes and pregnancy. An Australian Experience. *Diabetes Care* 2005;28:1260-1261.
37. de Valk HW, Van Nieuwaal HG, Visser GHA. Pregnancy outcome in type 2 diabetes mellitus: a retrospective analysis from the Netherlands. The review of diabetic studies. 2006;3:134-142.
38. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, de la Fuente P. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinatal Med* 2006;34:323-331.