

Diagnostik und Management des Gestationsdiabetes

R. Lehmann, M. Brändle

Einführung/ Hintergrund

Definition

Der Schwangerschaftsdiabetes oder Gestationsdiabetes (GDM) ist einer der vier Diabetes Haupttypen, welche 1997 bzw. 1999 von der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert wurden.

Der Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Glukoseintoleranz, welche erstmals während der Schwangerschaft entdeckt wird. Er schliesst die Möglichkeit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Glukoseintoleranz oder Diabetes aber nicht aus.

Häufigkeit und Bedeutung

Der GDM ist eine häufige medizinische Komplikation und metabolische Störung während der Schwangerschaft, welche bei 1–14% aller Schwangeren auftritt, abhängig von der ethnischen Herkunft und von den verwendeten Diagnosekriterien. Die Komplikationen des GDM betreffen v.a. das Kind, ante- und postpartum. Man beobachtet eine erhöhte Inzidenz von fötaler Makrosomie [1] sowie postpartaler Hypoglykämie, Atemnotsyndrom, Polyzythämie, Hyperbilirubinämie und Hypokalzämie [2]. Bezüglich der Mutter sind die Daten v.a. in bezug auf die Präeklampsie überzeugend [3], während die Assoziation mit einer Hypertonie eher umstritten ist. Man beobachtet auch eine erhöhte Sektiorate, wobei diese zum Teil darauf beruht, dass Patientinnen mit Gestationsdiabetes oder Diabetes als Risikopatientinnen betrachtet werden. Postpartal verschwindet die diabetische Stoffwechsellage fast immer. Bei 30–50% der Frauen mit einem GDM tritt jedoch bei längerem Follow-up ein Diabetes mellitus Typ 2 auf [2]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die zunehmende Gluko-

seintoleranz mit einem allmählichen Anstieg der mütterlichen und kindlichen Komplikationen assoziiert ist [4].

Risikofaktoren für Schwangerschaftsdiabetes

Ältere, übergewichtige (Body mass index >27 kg/m²) Frauen, Frauen mit einem vorausgegangenem Schwangerschaftsdiabetes oder nach Geburt eines grossen Kindes (>4,0 kg) und Frauen aus bestimmten ethnischen Gruppen (Asien, Lateinamerika) oder familiärer Diabetesbelastung haben ein erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsdiabetes.

Screening und Diagnose

Screening nach Gestationsdiabetes

Während Frauen mit einem oder mehreren der oben genannten Risikofaktoren ein stark erhöhtes Risiko haben, einen Schwangerschaftsdiabetes zu entwickeln, sind junge Frauen (<25 Jahren) ohne diese Risikofaktoren nur einem sehr geringen Risiko ausgesetzt. Diese Gruppe müsste daher eigentlich nicht auf das Vorliegen eines Gestationsdiabetes untersucht werden. Weil diese Gruppe in der Schweiz aber eher klein ist, wird der Einfachheit halber empfohlen, alle Frauen zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche zu testen. Risikopersonen sollten entsprechend früher, bei der ersten Schwangerschaftskontrolle, getestet werden. Bei negativem Befund soll der Screening-Test zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche wiederholt werden (Abb. 1). 30–50% aller Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes haben keinen der oben genannten Risikofaktoren. Deshalb muss der Schwangerschaftsdiabetes gesucht werden (Screening).

50 g oraler Glukosebelastungstest. Als Screening-Test hat sich die orale Belastung mit 50 g Glukose unabhängig von einer vorausgegangen Mahlzeit durchgesetzt. Eine Stunde nach Einnahme von 50 g Glukose wird die Plasmaplukose bestimmt. Allgemein wird ein Schwellenwert von 7,8 mmol/l angegeben, welcher jedoch nur eine Sensitivität von 79% aufweist. Eigene Untersuchungen am Universitätsspital Zürich [5] haben gezeigt, dass eine innerhalb der vorgängigen zwei Stunden eingenommenen Mahlzeit die Sensitivität dieses Tests sogar noch weiter absenkt (59%). Um die Sensitivität

Abteilung Endokrinologie
und Diabetologie,
Departement für Innere Medizin,
Universitätsspital Zürich

Korrespondenz:
Roger Lehmann
Abteilung Endokrinologie
und Diabetologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Roger.Lehmann@dim.usz.ch

Sensitivität und Spezifität schlagen wir anstelle vom 50 g oralen Glukosebelastungstest ein universelles Screening mit einem NPG-Schwellwert von $\geq 4,8$ mmol/l (Tab. 1) zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche vor (Abb. 2). In der Frühschwangerschaft ist dieser Screening-Test hingegen noch nicht validiert worden. Als Alternative bietet sich dort der orale 50 g Glukosebelastungstest an (Abb. 1). Falls das Screening für einen Gestationsdiabetes vor der 24. Schwangerschaftswoche negativ ausfällt, sollte das Screening zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche noch einmal wiederholt werden (Abb. 1).

Falls der NPG-Wert $\geq 4,8$ mmol/l liegt, soll direkt ein diagnostischer OGTT mit 75 g Glukose durchgeführt werden, wobei der 3-Stunden-Wert weggelassen werden kann [5]. Mit diesem Vorgehen wird nur ein relativ kleiner Sensitivitätsverlust in Kauf genommen und 70% der Schwangeren müssen keinem Belastungstest unterzogen werden [5].

Trotz zum Teil widersprüchlicher Aussagen ist das HbA_{1c} sowohl für das Screening als auch für die Diagnose eine Diabetes nicht geeignet [8]. HbA_{1c}-Werte sind bei gesunden Probanden schlecht reproduzierbar und es besteht eine beträchtliche interindividuelle Variation von 1–2% bei identischen Blutzuckerwerten. Das verschieden lange Erythrozyten-Überleben scheint ein Hauptfaktor für die schlechte Reproduzierbarkeit zu sein. Auch eine bessere Standardisierung der Methoden zur HbA_{1c}-Messung wird die Fähigkeit des HbA_{1c} für Diagnose und Screening von Diabetes nicht verbessern [9].

Diagnosestellung

Nüchtern- und postprandiale Blutzuckerwerte sind normalerweise in der frühen Schwangerschaft (erstes Trimester und erste Hälfte des zweiten Trimesters) um ca. 0,5 mmol/l tiefer (3,9 mmol/l) als bei nichtschwangeren Frauen (4,4 mmol/l). Mit zunehmender Schwanger-

schaftsdauer v.a. ab dem dritten bis vierten Monat steigen die Konzentrationen vieler Hormone, welche die Insulinsensitivität reduzieren, an (Human Placental Lactogen, Progesteron, Kortisol usw.). Erhöhte Nüchtern- oder postprandiale Blutzuckerwerte in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft deuten auf einen vorbestehenden Diabetes hin.

Entsprechend gelten für den Schwangerschaftsdiabetes andere Diagnosekriterien als für die restlichen Diabeteskategorien. Die Diagnose des Schwangerschaftsdiabetes wird mit einem Glukosebelastungstest (oraler Glukosetoleranztest: 75 oder 100 g) gestellt. Die entsprechenden Grenzwerte sind in Tabelle 2 wiedergegeben. Im Gegensatz zu den neuen diagnostischen Kriterien ausserhalb der Schwangerschaft, welche von der ADA und von der WHO festgelegt wurden, gibt es keinen allgemeinen Konsens bezüglich Diagnostik- und Screening-Kriterien beim GDM.

Falls der Screening-Test (NPG oder 50 g Glukose-Belastungstest) positiv ausfällt, sollte ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) mit 75 oder 100 g Glukose für die Diagnosestellung abgeschlossen werden. In Europa wird mehr der 75-g-Test propagiert, in Nordamerika hingegen der Test mit 100 g Glukose. Vor dem Trinken der Glukoselösung soll die Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) bestimmt werden. Falls der Wert $>7,0$ mmol/l beträgt, kann die Diagnose Diabetes gestellt werden und es muss kein OGTT durchgeführt werden. Eine NPG $>5,3$ mmol/l ist sehr verdächtig für das Vorliegen eines Gestationsdiabetes (Abb. 1).

Falls zwei der drei bzw. vier gemessenen Werte im OGTT über den Schwellenwerten (Tab. 2) liegen, kann die Diagnose eines Schwangerschaftsdiabetes gestellt werden. Falls nur ein Wert pathologisch ausfällt, sollte innerhalb von vier Wochen der OGTT wiederholt werden.

Therapieziele

Beim Schwangerschaftsdiabetes besteht eigentlich kein Risiko für kindliche Missbildungen, es sei denn, dass ein nicht diagnostizierter Diabetes schon vor der Schwangerschaft bestanden hat. Einige Studien fanden eine erhöhte Rate von kongenitalen Missbildungen. Diese Risikoerhöhung wurde aber nur bei Frauen mit einer NPG von $>6,7$ mmol/l beobachtet [10]. Ab einem HbA_{1c} von 8,3% steigt das Risiko für spontane Aborte und bei einem HbA_{1c} $>9,8\%$ das Risiko für kindliche Missbildungen stark an [11].

Zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft. Da das fötale Pankreas ab der 11. bis 15. Schwangerschaftswoche mit der Insulinproduktion beginnt, und ab der 20. Schwan-

Tabelle 1. Screening für Schwangerschaftsdiabetes.

Test	normal	Pathologisch (Bestätigung mit diagnostischem Test)
Nüchternblutzucker (Plasma)	$<4,8$ mmol/l (<86 mg/dl)	$\geq 4,8$ mmol/l (≥ 86 mg/dl)
Blutzucker 1 Stunde nach 50 g Glukose	$<7,0$ mmol/l (<126 mg/dl)	$\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)

gerschaftswoche auf erhöhte Blutzuckerspiegel reagiert, sollten spätestens ab dem fünften Schwangerschaftsmonat starke Blutzuckerschwankungen bei der Mutter vermieden werden. Erhöhte mütterliche Blutzuckerspiegel führen zu einer vermehrten fötalen Insulinausschüttung, welche für das kindliche Übergewicht und typische Fettpolster (Makrosomie) verantwortlich ist. Es gilt aber festzuhalten, dass eine schlechte Blutzuckereinstellung nicht die einzige Ursache für eine Makrosomie ist. Das Übergewicht der Mutter, hohe mütterliche Aminosäuren- und Triglyzeridspiegel [2] sind ebenfalls wichtige Risikofaktoren für eine Makrosomie. Das exzessive Wachstum des Föten beim Vorliegen eines Gestationsdiabetes resultiert aus vielfältigen metabolischen Störungen der Mutter, auf welche sich unterschiedliche fötale Reaktionsweisen aufpfropfen. Die Häufigkeit von Makrosomie beim Gestationsdiabetes ist eindeutig höher als bei Schwangerschaften mit einer normalen Glukosehomöostase, aber es sind nur ca. 20–30% aller Kinder betroffen, deren Mutter einen Gestationsdiabetes hatte [2].

Blutzuckerzielwerte. In verschiedenen Studien hat man festgestellt, dass die fötale Makrosomie praktisch vermieden werden kann, wenn folgende Blutzuckerzielwerte (Blutzuckerselbstmessung im kapillären Vollblut) nicht überschritten werden:

Nüchternblutzuckerwerte <5,0 mmol/l
postprandiale Blutzuckerwerte nach einer Stunde 7,3–7,8 mmol/l und
postprandiale Blutzuckerwerte nach zwei Stunden <6,7 mmol/l

Tabelle 2.
Gebäuchlichste Glukose-Schwellenwerte beim Glukosetoleranztest zur Diagnose eines Gestationsdiabetes.

Zeitpunkt	WHO (Belastung mit 75 g Glukose)	4. Int. Workshop Konferenz über Gestationsdiabetes* (Belastung: 75 g oder 100 g Glukose)
Nüchtern		5,3 mmol/l (95 mg/dl)
1 Stunde (nach oraler Glukosebelastung)		10,0 mmol/l (180 mg/dl)
2 Stunden (nach oraler Glukosebelastung)	7,8 mmol/l (140 mg/dl)	8,6 mmol/l (155 mg/dl)
3 Stunden (nach oraler Glukosebelastung)		7,8 mmol/l (140 mg/dl)

* der Gestationsdiabetes wird diagnostiziert, wenn zwei oder mehr Werten den Schwellenwert erreichen bzw. überschreiten

Therapie

Es stehen drei Behandlungsstrategien zur Verfügung:

1. Ernährung: Bei Übergewicht leichte Kalorienreduktion und unter Umständen leichte Reduktion der Kohlenhydrate v.a. zum Frühstück. Verteilung der gesamten Kalorienzahl: Kleines Frühstück (10% der täglichen Kalorienmenge), Mittagessen (20–30%) und Abendessen (30–40% der Kalorien). Eine Kalorienzufuhr unter 1600 kcal während der Schwangerschaft ist zu vermeiden (Neigung zu Ketose, mögliche nachteilige intellektuelle Entwicklung).
2. Regelmässige, für Schwangere gut durchführbare und risikolose körperliche Betätigung (Schwimmen, Gehen, Treppensteigen, leichtes Hanteltraining der Arme (Alternative: Bewegungsübungen der Arme mit 1 kg Zucker oder Mehl). Eine erhöhte körperliche Aktivität verbessert die Insulinsensitivität und erhöht die Glukoseaufnahme in die Muskulatur ohne zusätzliches Insulin und kann daher eine Insulintherapie überflüssig machen. Zusätzlich ist körperliche Aktivität eine sichere Behandlungsform ohne Gefahr von Unterzuckerungen (ohne gleichzeitige Insulintherapie).
3. Insulintherapie (orale Antidiabetika sind in der Organogenese und der späteren Schwangerschaft nicht zugelassen).

Trotz der heutigen Vielfalt der medikamentösen Behandlung beim Typ-2-Diabetes mellitus blieb für Frauen mit einem Gestationsdiabetes nach Versagen einer diätischen Intervention und vermehrter körperlicher Bewegung, bisher nur die Insulintherapie. Frühe Erfahrungen mit Erstgeneration-Sulfonylharnstoffen wie Tolbutamid oder Chlorpropramid zeigten tiefe und prolongierte Hypoglykämien bei Neugeborenen. Da diese Substanzen plazentagängig sind, befürchtete man eine Makrosomie durch die medikamentös indizierte Hyperinsulinämie. Das erhöhte Risiko von intrauterinem Fruchttod in der späten Schwangerschaft bei Makrosomie und die Möglichkeit von kongenitalen Missbildungen waren weitere Gründe, auf Sulfonylharnstoffe während der Schwangerschaft zu verzichten.

Eine kürzlich von Langer et al. publizierte Studie [12] zeigt, dass die Verwendung von Glibenclamid (Daonil) in einer durchschnittlichen Dosis von knapp 10 mg pro Tag die gleiche Blutzuckerkontrolle zulässt wie 85 IE Insulin pro Tag, und deshalb eine Alternative zur Insulintherapie sein könnte.

Es ist sehr wichtig festzuhalten, dass diese Daten auf keinen Fall auf andere ähnlich wirksame Medikamente der gleichen Gruppe übertragen werden können, da andere Sulfonyl-

harnstoffe plazentagängig sind. In der Frühschwangerschaft müssen alle oralen Antidiabetika durch Insulin ersetzt werden und Glibenclamid kann allenfalls nach der Organogenese eingesetzt werden.

Aus genannten Gründen sollte die Insulintherapie bei ungenügend eingestelltem Gestationsdiabetes die Therapie der Wahl bleiben bis weitere Resultate diese sehr ermutigenden Studienergebnisse bestätigen. Glibenclamid sollte lediglich als Alternative dort eingesetzt werden, wo eine Insulintherapie schwierig oder nicht durchführbar ist oder von seiten des Patienten unüberwindliche Schwierigkeiten bestehen.

Blutzuckermessung

Um eine optimale Stoffwechseleinstellung erreichen zu können, ist eine regelmässige mehrfache Blutzuckermessung bei jeder Therapieform unerlässlich:

- Bei Ernährungstherapie: 4× täglich (nüchtern und 3× eine Stunde postprandial)
- Bei Insulintherapie: 6× täglich (vor und eine Stunde nach jedem Essen)

Insulintherapie

20–25% aller Frauen mit einem Schwangerschaftsdiabetes brauchen Insulin, wenn die Blutzuckerziele nicht erreicht werden oder das Kind übermässig an Gewicht und Bauchumfang zunimmt [2].

Die Insulintherapie sollte individuell gestaltet werden.

- Verzögerungsinsulin vor dem Schlafen (z.B. Insulatard, Basal) zur Reduktion von erhöhten Nüchternblutzuckerspiegeln oder
- Normalinsulin (Actrapid, Rapid, Normal) vor den Mahlzeiten, um erhöhte postprandiale Blutzuckerwerte zu vermeiden
- Basis-Bolus-System, falls Therapieziele anders nicht erreicht werden können.

Da die Insulin-Analoga Humalog (Lispro) oder NovoRapid (Insulin Aspart) ideale Insuline für die Beeinflussung der postprandialen Blutzuckerspiegel wären, werden diese Insuline zunehmend auch in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Es besteht kein Anlass zu Befürchtungen, dass diese Insulinanaloga zu vermehrten Missbildungen oder anderen Komplikationen führen könnten, aber die Erfahrung mit diesen Insulinen beschränkt sich auf einige 100 Schwangerschaften, während das Normalinsulin seit Jahrzehnten bei allen schwangeren Diabetikerinnen eingesetzt wird. Eine kürzlich publizierte Studie hat die gute Wirkung und Sicherheit bei einer kleinen Zahl von Patienten bestätigt [13]. Patientinnen sollten über diese Sachlage vom behandelnden Arzt informiert werden, um sich für Normalinsulin oder Insulinanaloga entscheiden zu können.

Postpartale Risiken und Management

Personen, welche in utero einem diabetischen Glukosestoffwechsel exponiert waren, haben als Kinder und Jugendliche ein erhöhtes Risiko, eine Adipositas oder eine gestörte Glukosetoleranz zu entwickeln. Frauen mit einem Gestationsdiabetes haben ein Risiko von 17–63%, innerhalb von 5–16 Jahren nach der Geburt des Kindes einen Diabetes zu entwickeln [2]. Deshalb sollten Frauen sechs Wochen nach Geburt oder nach Abstillen auf das Vorhandensein eines Diabetes getestet werden. Falls kein Diabetes oder lediglich eine gestörte Glukosehomöostase vorliegt, soll jährlich ein Screening nach Diabetes durchgeführt werden (Nüchtern-Plasmaglukose oder OGTT). Die Häufigkeit des Auftretens des Typ-2-Diabetes ist abhängig von der körperlichen Aktivität, der Ernährung und der Gewichtszunahme nach Geburt. Beim Aufrechterhalten eines aktiven Lebensstils unter Vermeidung einer Gewichtszunahme durch Reduktion der Fettzufuhr kann das Auftreten eines späteren Diabetes bis um 50% reduziert werden.

Quintessenz

- Der Schwangerschaftsdiabetes ist eine wichtige Störung, welche bei allen Frauen gesucht und behandelt werden sollte, weil erhebliche Komplikationen sowohl des Kindes als auch der Mutter während und nach der Schwangerschaft daraus resultieren können. Das Screening erfolgt entweder mit der Nüchtern-Plasmaglukose oder einem 50 g Glukose-Belastungstest zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche.
- Die Nüchtern-Plasmaglukose <4,8 mmol/l ist ein einfacheres Screening-Verfahren als der 50 g Glukose-Belastungstest und es lassen sich dadurch 70% der Glukosebelastungsteste vermeiden. Dieses neue Screening-Verfahren erreicht eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 76%.
- Es existieren Blutzuckerzielwerte während der Schwangerschaft, durch welche kindliche und mütterliche Komplikationen weitgehend vermieden werden können. Diese Zielwerte sind deutlich tiefer als ausserhalb der Schwangerschaft: nüchtern und präprandial: <5,0 mmol/l und eine Stunde postprandial <7,8 mmol/l.
- Die Betreuung der Schwangeren mit einem Diabetes oder einem Schwangerschaftsdiabetes sollten von einem Betreuerteam übernommen werden, welches aus Geburtshelfer, Allgemeinpraktiker, Diabetologe, Diabetesfachfrau und Ernährungsberaterin besteht.

Ausschau

Die Identifikation von Frauen, welche einen GDM haben ist von grosser Bedeutung, nicht nur, um die perinatale Morbidität zu verringern, sondern auch um die Langzeitprognose bezüglich Auftreten von Diabetes, metabolischem Syndrom usw. für Mutter und Kind zu verbessern.

Aufgrund der wesentlich besseren Datenlage der in Nordamerika verwendeten Grenzwerte, welche spezifisch für die Schwangerschaft gelten und an der vierten internationalen Workshop-Konferenz über GDM als Konsens vorgestellt wurden [14], scheint es zum jetzigen Zeitpunkt vernünftig, diese Werte zu verwenden (Tab. 2). Aufgrund der vielen verschiedenen gebräuchlichen Diagnosekriterien in Europa, wird es noch längere Zeit dauern, bis man sich auch in Europa auf einen Konsens geeinigt hat.

Die Antwort auf die Frage, ob ein Screening auf Gestationsdiabetes in bezug auf klinische Endpunkte wie Sektiorate, Makrosomie, fötale Hyperinsulinämie, neonatale Adipositas und Hypoglykämie sinnvoll sei, wird die grosse internationale HAPO-Studie (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) liefern, welche über die nächsten paar Jahre 25 000 schwangere Frauen rekrutieren wird. In dieser doppelblind durchgeführten Studie wird bei allen Schwangeren zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche ein Nüchternblutzucker bestimmt und ein 2-Stunden 75 g OGGT durchgeführt werden. Falls die Nüchternplasmaglukose $\leq 5,8$ mmol/l und die 2-Stunden-Glukose $\leq 11,1$ mmol/l beträgt, werden die Patientinnen in zwei Therapiearme randomisiert und zwar in einen Arm, in welchem der Schwangerschaftsdiabetes behandelt wird und einen Arm mit üblicher Betreuung.

Literatur

- 1 Langer O: Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21:Suppl. 2:B91-8.
- 2 Kjos SL, Buchanan TA: Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1749-56.
- 3 Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, Catalan PM: The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1032-7.
- 4 Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al: Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-56.
- 5 Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch A, Huch R, Lehmann R: Fasting plasma glucose to screen for gestational diabetes mellitus: A population based study. *Brit Med J* 1999;318:812-5.
- 6 Agarwal MM, Hughes PF, Ezi-mokhai M: Screening for gestational diabetes in a high-risk population using fasting plasma glucose. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:147-8.
- 7 Reichelt AJ, Spichler ER, Branchtein L, Nucci LB, Franco LJ, Schmidt MI: Fasting plasma glucose is a useful test for the detection of gestational diabetes. Brazilian Study of Gestational Diabetes (EBDG) Working Group. *Diabetes Care* 1998;21:1246-9.
- 8 Sacks DA, Greenspoon JS, Fotheringham N: Could the fasting plasma glucose assay be used to screen for gestational diabetes? *J Reprod Med* 1992;37:907-9.
- 9 Kilpatrick ES, Maylor PW, Keevil BG: Biological variation of glycated hemoglobin. Implications for diabetes screening and monitoring. *Diabetes Care* 1998;21:261-4.
- 10 Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL: Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1165-71.
- 11 Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS: First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989;39:225-31.
- 12 Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus [see comments]. *N Engl J Med* 2000;343:1134-8.
- 13 Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ, III: Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-7.
- 14 Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl. 2: B161-7.