

26. NOSEČNOST

Draženka Pongrac Barlovič, Andrej Zavratnik, Lili Steblovnik

S sladkorno boleznijo v nosečnosti se srečujemo vse pogosteje, ker se ženske odločajo za nosečnost v kasnejših letih, hkrati pa zbolevalo za sladkorno boleznijo tipa 2 v zgodnejšem življenjskem obdobju. Med nosečnostjo se lahko srečamo z različnimi oblikami sladkorne bolezni. Lahko gre za že znano sladkorno bolezen pred nosečnostjo (tipa 1, tipa 2, drugega tipa) ali za šele med nosečnostjo ugotovljeno sladkorno bolezen. Slednja je največkrat nosečnostna sladkorna bolezen (izzveni po porodu), lahko pa gre za prej neprepoznano, a že pred nosečnostjo obstoječo sladkorno bolezen (tipa 1, tipa 2, drugega tipa) ali za sladkorno bolezen, ki se je pojavila med nosečnostjo.

Hiperglikemija med nosečnostjo izpostavlja nosečnico in plod tveganjem med nosečnostjo, ob porodu in dolgoročno po porodu.

PRIPOROČILA

A. Sladkorna bolezen, znana že pred nosečnostjo

Svetovanje pred nosečnostjo

1. Z žensko s sladkorno boleznijo v rodni dobi se diabetolog vsaj enkrat na leto, izbrani ginekolog pa pri rednih preventivnih ginekoloških pregledih pogovori o načrtovanju nosečnosti, po presoji svetujemo kontracepcijo (1,2). (E*, I)
2. Nosečnost naj bo načrtovana in v obdobju optimalno urejenih glikemij. Pred načrtovano nosečnostjo ženski omogočimo diabetološko in ginekološko porodniško predkonceptijsko svetovanje (1-3). (E*, I) Vsebino predkonceptijskega svetovanja prikazuje Tabela 1.

Tabela 1. Vsebina predkonceptijskega svetovanja.

Diabetološko svetovanje:

- seznanitev o načinu zdravljenja in potrebnih pregledih v nosečnosti,
- optimizacija glikemije, vključno s celotno prehransko anamnezo in optimizacijo načina prehranjevanja. Okrepitev samovodenja sladkorne bolezni. Ocena tveganja za ketoacidozo in hudo hipoglikemijo. Prizadevamo si za koncentracije glukoze, čim bližje normalnim, če jih je možno varno doseči. Idealni HbA1c je < 6,5 % (DCCT metoda),
- osebam s sladkorno boleznijo tipa 1, ki se zdravijo z večkratnimi subkutanimi injekcijami inzulina, po potrebi priporočimo uvedbo zdravljenja z inzulinsko črpalko. Večje spremembe v načinu zdravljenja, kot je npr. prehod iz zdravljenja s subkutanimi injekcijami na zdravljenje z inzulinsko črpalko ali menjava sistema inzulinske črpalke med nosečnostjo niso priporočene; priporočeni čas za optimalizacijo načina zdravljenja je pred načrtovano nosečnostjo
- v splošnem svetujemo prekinitve zdravljenja s peroralnimi antihiperglikemičnimi zdravili in začetek zdravljenja z inzulinom; če ob terapiji z metforminom ali glibenklamidom dosegajo glikemične cilje, je možno s to terapijo nadaljevati do zanositve,
- optimizacija krvnega tlaka (< 130/80 mmHg),
- zamenjava zdravljenja arterijske hipertenzije z zaviralci renin–angiotenzinskega sistema z: metildopa, nifedipin XL, amlodipin, labetalol, bisoprolol, karvedilol, nebivolol,
- v primeru kronične ledvične bolezni zaviralec angiotenzinske konvertaze ali sartan ukinemo najkasneje takoj po potrditvi nosečnosti,
- prenehanje zdravljenja s statini in fibrati,
- pregledi za odkrivanje retinopatije (napotitev na pregled očesnega ozadja, če je bil zadnji pregled pred več kot 6 meseci), nevropatije (pregled nog) in nefropatije (ocena glomerulne filtracije, proteinurije),
- pregled delovanja ščitnice (ženskam s tipom 1 sladkorne bolezni priporočimo prekonceptijski pregled pri tireologu),
- izključitev anemije,
- prenehanje kajenja, uporabe psihotropnih substanc in vnosa alkoholnih pijač,
- svetovanje vsaj 3-mesečnega preventivnega jemanja folne kisline v odmerku 5 mg dnevno,
- ocena srčno-žilne ogroženosti oziroma ev. drugih pridruženih kroničnih bolezni.

Ginekološko porodniško svetovanje:

- anamneza in pregled za določitev dejavnikov tveganja za zaplete v nosečnosti in ob porodu. Pregled izvidov opravljenih preiskav ter svetovanja pri diabetologu. V primeru prisotnih pridruženih boleznih ali zvišanega tveganja za zaplete nosečnico napotimo na predkonceptijsko svetovanje k perinatologu v terciarni center,
- seznanitev o načinu zdravljenja in potrebnih pregledih v nosečnosti, vključno s potrebo po spremljanju pri perinatologu v terciarnem centru,
- svetovanje vsaj 3-mesečnega preventivnega jemanja folne kisline v odmerku 5 mg dnevno, jemanje svetujemo celo nosečnost,
- pojasnimo tveganja v nosečnosti v primeru čezmerne ali premajhne telesne mase; po potrebi svetujemo vključitev v ustrezne validirane programe, npr. v centrih za krepitev zdravja, v povezavi s specialisti družinske medicine zagotovimo multidisciplinarno obravnavo,
- svetovanje o prehrani, primerni za nosečnice (primeren vnos vitaminov in mineralov), zadostni hidraciji, svetovanje o primerni telesni dejavnosti v nosečnosti,
- svetovanje o preprečevanju možnosti okužb s prehrano (npr. listerija, toksoplazma) in stikom (npr. citomegalovirus) ter okužb sečil (primeren vnos tekočin),
- načrtovanje poteka nosečnosti in preverjanje indikacij za bolniški dopust.

Spremljanje med nosečnostjo

3. Pojasnimo pomen urejenosti glikemije, tveganje za pojav kroničnih zapletov sladkorne bolezni oziroma njihovo napredovanje in pomen zdravljenja pridruženih bolezni (3-5). (E*, I)
4. Preverimo zdravila, ki jih redno jemlje. Ukinemo tista, ki so v nosečnosti kontraindicirana in jih nadomestimo s primernimi (1,2). (E*, I)
5. Svetujemo individualizirano, energetsko opredeljeno zdravo prehrano, ki zagotavlja primerno porazdelitev hranil, primerno količino in kvaliteto ogljikovih hidratov, maščob, beljakovin in mikrohranil (1). (E*, I) Prehranski načrt naj vsebuje zadosten vnos energije za podporo rasti ploda, zdravja matere in za ustrezno pridobivanje telesne mase matere. (E*, I) Prilagojen naj bo indeksu telesne mase pred zanositvijo, pridobivanju mase med nosečnostjo (Priloga 1) in telesni aktivnosti. Minimalni dnevni energijski vnos naj bo 1600–1800 kcal. Priporočen minimalni dnevni vnos ogljikovih hidratov naj bo 175 g, beljakovin 60–80 g, vlaknin 30 g. Svetujemo izogibanje hrani bogati s trans- in nasičenimi maščobnimi kislinami (1,2). (E*, I)
6. Nosečnicam, ki uživajo restriktivne oblike vegetarijanske prehrane, npr. vegansko, presnojedo, makrobiotično, svetujemo pozornost za zagotavljanje primerne vnosa mikrohranil in makrohranil. Priporočeno je, da je v obravnavo vključen dietetik (6). (E, I)
7. Vsem nosečnicam, ki nimajo kontraindikacij za telesno aktivnost, vsakodnevno priporočamo vsaj 30 minut zmerne aerobne telesne aktivnosti (1). (E*, I)
8. Pojasnimo pomen ketonov v urinu, predvsem kot pokazatelja nezadostnega energijskega vnosa ali neprimerne razporeditve obrokov. Svetujemo njihovo določanje na tešče in pred večerjo. Cilj je odsotnost ketonurije (7). Upoštevamo tudi druge možne vzroke za ketonurijo (hiperglikemija). (E*, I)
9. Svetujemo samokontrolo glukoze v krvi pred glavnimi obroki in po glavnih obrokih. Ciljna koncentracija glukoze na tešče je med 3,5 in < 5,3 mmol/l, 1h po obrokih < 7,8 mmol/l, ter 90–120 min po obrokih < 6,7 mmol/l, če jih je mogoče varno doseči (1,2,8,9). (E, I)
10. Nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1 k pre- in postprandialni samokontroli ponudimo kontinuirano merjenje glukoze z namenom izboljšanja glikemije, zmanjšanja tveganja za makrosomijo in neonatalno hipoglikemijo (10). (B, I) Ciljno območje glukoze med nosečnostjo je med 3,5 mmol/l in 7,8 mmol/l, ciljni čas, preživet v tem območju, nad 70 %, ciljni čas, preživet nad 7,8 mmol/l je < 25 %, pod 3,5 mmol/l pa pod 4 % (11). Povprečna senzorska koncentracija glukoze, ki zagotavlja ugodne perinatalne izide, naj bo pod 6,7 mmol/l (12). (E, I)
11. Trenutno ni podatkov o času, preživetem v ciljnem območju ob uporabi sistemov merjenja glukoze v podkožju za nosečnice s sladkorno boleznijo tipa 2 ali za nosečnostno sladkorno bolezen (1,8). (E*, I)
12. Na 3 do 5 tednov izmerimo HbA1c. Ciljna vrednost HbA1c je manj kot 6,0 %, če jo je mogoče varno doseči (1,2). HbA1c naj se uporablja kot drugotna metoda za spremljanje glikemije med nosečnostjo, za meritvami glukoze iz kapilarne krvi (1). (E*, I)
13. Pogostnost obiskov pri diabetologu načrtujemo glede na urejenost glikemije, praviloma na dva do štiri tedne. (E, I)

14. Hiperglikemijo med nosečnostjo zdravimo z inzulinom. Pri izbiri inzulinskih pripravkov upoštevamo trenutno veljavne omejitve za predpisovanje v nosečnosti (Priloga 2). (E*, I) Neinzulinska antihiperglikemična zdravila ukinemo najkasneje po potrditvi nosečnosti ob hkratni uvedbi inzulinskega zdravljenja. (E*, I) V primeru, da se nosečnica zdravi z metforminom zaradi sindroma policističnih ovarijev, le-tega ukinemo do konca 1. trimestra nosečnosti (1). (E*, I)
15. Če zdravljenje z inzulinom ni možno oziroma učinkovito, če to dopušča vrsta sladkorne bolezni, lahko uporabimo metformin ali glibenklamid, ob zavedanju slabših rezultatov v primerjavi z inzulinom glede neonatalnih izidov oziroma še nejasnega dolgoročnega vpliva na potomce (1). (E*, II)
16. Če s funkcionalno inzulinsko terapijo z injiciranjem inzulina večkrat dnevno ne dosežemo ciljne urejenosti glikemije, razmislimo o uvedbi kontinuirane podkožne infuzije inzulina. (E, II)
17. Ob vsakem pregledu izmerimo krvni tlak. Antihipertenzivno terapijo uvedemo praviloma ob tlaku nad 140/90 mmHg, ciljna vrednost je manj kot 140/90 mmHg (1,2,13). Potrebna je sočasna diagnostika preeklampsije in zastoja v rasti ploda, zato antihipertenzivno terapijo večinoma ureja perinatolog v terciarnem centru (v sodelovanju z diabetologom oziroma internistom). Zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema je kontraindicirano (1,2,13). (E*, I) Najpogosteje uporabimo metildopo, nifedipin, bisoprolol. Uporabimo lahko tudi doksazosin, karvedilol, nebivolol, amlodipin. (E, I) Huda hipertenzija (sistolni krvni tlak nad 170 mmHg ali diastolni nad 110 mmHg) je indikacija za takojšnjo hospitalizacijo v porodnišnici v terciarnem centru in prilagoditev zdravljenja krvnega tlaka z oceno stanja nosečnice in ploda. (E*, I)
18. Nosečnice napotimo na pregled očesnega ozadja v prvem trimesečju; čim prej, če niso imele pregledanega očesnega ozadja 12 mesecev pred zanositvijo. Če ob prvem pregledu ni znakov za diabetično retinopatijo, sledi kontrolni pregled še v 28. tednu nosečnosti. Ob prisotni začetni diabetični retinopatiji je potrebno opraviti kontrolni pregled v 16.–20. tednu nosečnosti. V primeru napredovale diabetične retinopatije si sledijo pregledi na 1–3 mesece oziroma po presoji oftalmologa. (E*, I)
19. V prvem trimesečju nosečnosti kontroliramo ščitnične hormone, pri prisotni bolezni ščitnice poteka zdravljenje po navodilih tirologa. (E, I)
20. Splošno priporočilo o cepljenju nosečnic proti SARS-CoV-2 z mRNK cepivi, proti gripi sezonsko in proti oslovskemu kašlju po 24. tednu nosečnosti velja tudi za nosečnice s sladkorno boleznijo. (E*, I)
21. Nosečnico s predobstoječo sladkorno boleznijo v nosečnosti izbrani ginekolog vključi v redno prenatalno zdravstveno spremljanje (Tabela 2). Za dodatno diagnostiko in vodenje ob predobstoječi sladkorni bolezni nosečnico zaradi velikega tveganja za zaplete napoti k perinatologu v terciarni center v ambulanto za ogroženo nosečnost (14). (E*, I) Napotitev je smiselna čimprej v nosečnosti. Kontrolni pregledi naj se dopolnjujejo in bodo smiselno časovno razporejeni glede na višino nosečnosti. (E, I)

Porod in poporodno obdobje

22. Že pred porodom se z nosečnico pogovorimo o uravnavanju glikemije med in po porodu. Med porodom je potrebno skrbno spremljanje glikemije, najbolje vsako uro. Ciljna koncentracija glukoze med porodom je med 4,0 in 7,0 mmol/l (2,14). (E*, I)

23. Nosečnica, ki se zdravi z inzulinsko črpalko (navadno uporablja tudi senzor za kontinuirano merjenje glukoze v podkožju), lahko med porodom nadaljuje z uravnavanjem hiperglikemije z inzulinsko črpalko, če si to želi in če uspe na varen način vzdrževati ciljno koncentracijo glukoze. Kadar ne uspe sama zadovoljivo uravnati glikemije med porodom, ji pri tem pomaga zdravstveni tim (babica, porodničar, anesteziolog). Inzulin in glukozo po potrebi prejme v obliki intravenske infuzije (2,15,16). (E, I)
24. Če nosečnica prejema inzulin po inzulinski črpalki, običajno v času aktivnega poroda potrebuje 50 % manj bazalnega inzulina, kot ga je potrebovala pred porodom. Po porodu svetujemo pogosto določanje koncentracije glukoze v krvi, vsaj pred in po obrokih, ter ustrezno zmanjšanje odmerkov inzulina, saj se potreba po inzulinu zelo zmanjša. Običajno ženska po porodu potrebuje za 10–20 % manj inzulina, kot ga je potrebovala ob začetku nosečnosti (2). (E*, I)

Tabela 2. Vsebina obravnave nosečnice s sladkorno boleznijo, prisotno že pred nosečnostjo, pri ginekologu v terciarnem centru.

Perinatolog v terciarnem centru opredeli tveganje za zaplete in ustrezno načrtuje vodenje nosečnosti:

- pregleda dokumentacijo: na podlagi urejenosti glikemije in HbA1c v času zanositve opredeli tveganje za razvojne nepravilnosti pri plodu;
- tveganje za zaplete v nosečnosti oceni na podlagi pretekle ginekološko porodniške anamneze, prisotnosti soobstoječih bolezni (bolezni ščitnice, ledvic, hipertenzija, debelost, druge bolezni), izvida diabetologa in pregleda očesnega ozadja, pregleda nosečnice in ploda;
- opravi ultrazvočno preiskavo ploda in maternice z merjenjem pretokov v materničnih arterijah;
- po mednarodnih strokovnih priporočilih je sladkorna bolezen tip 1 ali tip 2 večji samostojni dejavnik tveganja za preeklampsijo. Svetujemo uvedbo nizkega odmerka aspirina (100 mg) za preprečevanje preeklampsije, uvedemo ga pred 16. tednom nosečnosti in ga nosečnica praviloma jemlje do konca nosečnosti;
- opravi laboratorijske preiskave (hemogram, elektroliti, jetrni testi in urin, po potrebi še drugo);
- pregled vključuje merjenje krvnega tlaka in če je potrebno ureditev in prilagoditev terapije, diagnostiko preeklampsije, zastoja v rasti ploda ali pospešene rasti ter ostalih zapletov ali nosečnostnih bolezni;
- svetovanje vključuje spodbujanje zdravega življenjskega sloga s spremljanjem pridobivanja zdrave telesne mase v nosečnosti (tehtanje nosečnice) (Priloga 1);
- glede na oceno stanja in predviden potek nosečnosti načrtuje pogostost kontrolnih pregledov na terciarni ravni (izbrani ginekolog naj temu prilagodi pogostost pregledov za rutinske antenatalne preiskave);
- v 21.–22. tednu nosečnosti perinatolog v terciarnem centru opravi UZ morfolgijo ploda z usmerjeno pozornostjo na možne specifične nepravilnosti pri plodu;
- rast ploda se nato z ultrazvokom spremlja na 4 tedne (po potrebi pogosteje) v ambulanti za ogroženo nosečnost (pri sicer zdravih nosečnicah s sladkorno boleznijo z nezapletenim potekom po dogovoru tudi pri izbranem ginekologu);
- porod načrtujemo po dopolnjenem 39. tednu nosečnosti (do 40 0/7 tednov), razen v primeru drugih indikacij. Presajo in posvet o načinu, času in lokaciji poroda opravimo v ambulanti za ogroženo nosečnost v 37.–38. tednu nosečnosti, pri znanih indikacijah pa prej. V večini primerov priporočamo porod v terciarnem centru. Nosečnice z dobro urejeno predobstoječo sladkorno boleznijo brez zapletov lahko po presoji in dogovoru s perinatologom rodijo v izbrani porodnišnici. Porod izven porodnišnice je kontraindiciran.

25. Oskrba novorojenčka: za preprečevanje nastanka hipoglikemije je najpomembnejše zgodnje dojenje oziroma hranjenje novorojenčka (17). Klinično opazovanje novorojenčka in ugotavljanje znakov hipoglikemije (apneja, hipotonija, tresenje, tremor, zaspanost, krči) je nezanesljivo. Pojavnost kliničnih znakov ni v sorazmerni povezavi s koncentracijo glukoze v krvi (32). Zato tri ure

po rojstvu asimptomatskemu novorojenčku določimo koncentracijo glukoze v krvi. Kot presejalna metoda se lahko uporabijo testni lističi, hipoglikemija pa mora biti vedno potrjena z ustrežno laboratorijsko analizo. (E, I)

26. Če je izmerjena koncentracija glukoze v krvi novorojenčka pod 1,4 mmol/l, je potrebno parenteralno zdravljenje z 10-% glukozo v odmerku 6 mg/kg/min. Koncentracijo preverimo na 30–60 minut in zdravljenje prekinemo, ko je koncentracija glukoze v krvi nad 2,5 mmol/l. Ves čas spodbujamo dojenje.
27. Če je izmerjena koncentracija glukoze v krvi med 1,4 in 2,5 mmol/l in je novorojenček klinično stabilen, lahko začnemo oralno hranjenje s 5-% glukozo ali obrokom hrane. Koncentracijo glukoze v krvi preverimo vsakih 30 minut v prvih štirih urah. Cilj je vzdrževati raven glukoze nad 2,5 mmol/l. Če koncentracija glukoze v krvi pade pod mejo, je potrebno parenteralno zdravljenje (32-33).
28. Ob prisotnosti kliničnih znakov, skladnih s hipoglikemijo, je treba čim prej odvzeti kri za določitev koncentracije glukoze in začeti parenteralno zdravljenje: novorojenček naj prejme bolus raztopine 10-% glukoze v odmerku 2,0 ml/kg telesne teže v hitrosti 1,0 ml/min, nato nadaljujemo z infuzijo 10-% glukoze v odmerku 6-8 mg/kg/min. Koncentracijo glukoze preverimo vsakih 30–60 minut. Cilj je vzdrževati raven glukoze nad 2,5 mmol/l. Hkrati je potrebno spodbujanje hranjenja. (E*, I)
29. Skrbno izbiramo zdravila, ki so potrebna, ter upoštevamo tveganje za prehajanje v mleko. (E*, I) Metformin in glibenklamid prehajata v mleko v majhni količini in jih pri doječi ženski načeloma lahko uporabimo (2). (E, II)
30. Gestacijska hipertenzija navadno izzveni v šestih tednih po porodu. Vsi antihipertenzivi prehajajo v mleko (v najvišji meri nifedipin in propranolol). Po porodu v dogovoru s porodnico uporabimo antihipertenziv glede na algoritem zdravljenja arterijske hipertenzije (najpogosteje izbiramo med karvedilolom, nebivololom, bisoprololom, amlodipinom, nifedipinom). Metildopo navadno pustimo nosečnicam z gestacijsko hipertenzijo, pri katerih pričakujemo normalizacijo tlaka v roku nekaj tednov. Pri kronični hipertenziji antihipertenziv zamenjamo po nekaj tednih. Pri uporabi metildope smo previdni zaradi njene povezave s poporodno depresijo (18,19). (E, I)
31. Na pregled očesnega ozadja napotimo 6–12 mesecev po porodu oziroma glede na priporočilo oftalmologa. (E*, I)
32. Ženske s sladkorno boleznijo tipa 1 imajo večje tveganje za bolezni ščitnice po porodu. Zato priporočamo kontrolo ščitničnih hormonov med nosečnostjo in v času do 3-eh mesecev po porodu (2). (E*, I)

B. Nosečnostna sladkorna bolezen

Odkrivanje sladkorne bolezni v nosečnosti

1. Izbrani ginekolog ob prvem pregledu v nosečnosti vsaki nosečnici v okviru osnovnih antenatalnih preiskav določi glukozo v venski krvi na tešče ali glukozo v naključnem vzorcu (1,14). (E*, I)

V primeru, da je

- glukoza na tešče $\geq 7,0$ mmol/l ali
- glukoza v naključnem vzorcu $\geq 11,1$ mmol/l gre za prej neprepoznano, a pred nosečnostjo prisotno sladkorno bolezen in jih spremljamo po zgornjem protokolu za sladkorno bolezen, znano že pred nosečnostjo. Če je koncentracija glukoze v naključnem vzorcu pod 11,1 mmol/l, svetujemo še določitev glukoze na tešče.

Če je glukoza na tešče 5,1 mmol/l ali več, a nižja od 7,0 mmol/l, postavimo diagnozo nosečnostna sladkorna bolezen (20,21). (E, I)

2. Vsem ženskam, ki imajo ob prvem pregledu v nosečnosti glukozo na tešče < 5,1 mmol/l, opravimo diagnostični 2-urni OGTT s 75 g glukoze v obdobju med 24. in 28. tednom nosečnosti (Priloga 3) (20). (E*, I) Nosečnostna sladkorna bolezen je prisotna, če je dosežena ali presežena vsaj ena diagnostična vrednost (14,20): (E*, I)

Diagnostične vrednosti testa

Glukoza	mmol/l
na tešče	5,1
1h	10,0
2h	8,5

Spremljanje med nosečnostjo

3. Nosečnico z ugotovljeno sladkorno boleznijo v sodelovanju vodita izbrani ginekolog in diabetolog, če je treba, tudi perinatolog na terciarni ravni.

Obravnavo pri diabetologu

4. Pojasnimo pomen nosečnostne sladkorne bolezni za nosečnico in plod ter dolgoročne posledice pri mami in otroku ter predstavimo način obravnave (1,2,14). (E*, I)
5. Odsvetujemo kajenje, uporabo psihotropnih substanc in alkohola. (E, I)
6. Pogostnost obiskov pri diabetologu načrtujemo glede na urejenost glikemije, praviloma na dva do štiri tedne. (E, I) V primeru, da nosečnica ne more doseči ciljev zdravljenja v razumnem obdobju, jo je treba napotiti v obravnavo k diabetologu v terciarni center. (E, I)
7. Svetujemo samokontrolo glukoze v krvi na tešče in po glavnih obrokih. Ciljna koncentracija glukoze na tešče je < 5,3 mmol/l.
8. Po obrokih izberemo enega od ciljev:
 - 1h po obroku < 7,8 mmol/l, ali
 - 90 min do 2h po obroku < 6,7 mmol/l (1,2,14). (E*, I)
9. HbA1c pri odločitvah o zdravljenju pri nosečnosti sladkorni bolezni nima odločilne vloge, pomaga pa pri oceni sodelovanja pri zdravljenju (1,14). (E*, I)
10. V primeru, da je v 14-dnevnem obdobju 4-točkovni profil koncentracije krvne glukoze ves čas v ciljnim območju in rast ploda primerna, lahko prehodno (do naslednje kontrole) svetujemo manj pogosto samokontrolo koncentracije krvne glukoze, npr. dnevni glukozni profil 2-krat tedensko ali enkrat dnevna meritev, krožno vsakič ob drugem delu dneva (14). (E, II)
11. Pojasnimo pomen ketonov v urinu kot pokazatelja nezadostnega energijskega vnosa ali neprimerne razporeditve obrokov. Svetujemo njihovo določanje na tešče in pred večerjo. Cilj je odsotnost ketonurije. Upoštevamo tudi druge možne vzroke za ketonurijo (hiperglikemija, dehidracija) (7). (E*, I)
12. Urejanje glikemije z nefarmakološkimi ukrepi:

- Svetujemo individualizirano, energetsko opredeljeno raznoliko zdravo prehrano, ki zagotavlja primerno porazdelitev hranil, primerno količino in kvaliteto ogljikovih hidratov, maščob, beljakovin in mikrohranil. Prehranski načrt naj vsebuje zadosten vnos energije za podporo rasti ploda, zdrava nosečnice in za ustrezno pridobivanje telesne teže nosečnice (Priloga 1) (2,21). Prilagojen naj bo indeksu telesne mase pred zanositvijo, pridobivanju mase med nosečnostjo in telesni aktivnosti. Minimalni dnevni energijski vnos naj bo 1600–1800 kcal. Priporočen minimalni dnevni vnos ogljikovih hidratov naj bo 175 g, beljakovin 60–80 g, vlaknin 30 g. Svetujemo izogibanje hrani, bogati s trans- in nasičenimi maščobnimi kislinami (1,2). (E*, I)
Nosečnicam, ki uživajo restriktivne oblike vegetarijanske prehrane, npr. vegansko, presnojedo, makrobiotično, svetujemo pozornost za zagotavljanje primerne vnosa mikro- in makrohranil. Priporočeno je, da je v obravnavo vključen dietetik (6). (E, I)
 - Vsem nosečnicam, ki nimajo kontraindikacij za telesno aktivnost, priporočamo vsakodnevno vsaj 30 minut zmerne aerobne telesne aktivnosti (1). (E*, I)
13. Ženskam, ki po 1–2 tednih nefarmakološkega zdravljenja ne dosežejo ciljnih koncentracij krvne glukoze, uvedemo medikamentozno zdravljenje (2,14). Insulin je prvi izbor medikamentoznega zdravljenja. Pri izbiri insulinskih pripravkov upoštevamo trenutno veljavne omejitve za predpisovanje v nosečnosti (Priloga 2). Če zdravljenje z insulinom ni možno ali učinkovito, lahko uporabimo metformin oziroma glibenklamid, ob zavedanju slabših rezultatov v primerjavi z insulinom glede neonatalnih izidov oziroma še nejasnega dolgoročnega vpliva na potomce. V primeru, da se nosečnica zdravi z metforminom zaradi sindroma policističnih ovarijev, le-tega ukinemo do konca 1. trimestra nosečnosti (1). (E*, II)
 14. Ob vsakem pregledu izmerimo krvni tlak in proteinurijo. Antihipertenzivno terapijo uvedemo praviloma ob tlaku nad 140/90 mmHg, ciljna vrednost je manj kot 140/90 mmHg.
 15. Zdravljenje z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema je v nosečnosti kontraindicirano (1,2,13). (E*, I) Najpogosteje uporabimo metildopo, nifedipin, bisoprolol. Uporabimo lahko tudi doksazosin, karvedilol, nebivolol, amlodipin. (E, I) Pri hudi hipertenziji (sistolčni krvni tlak nad 170 mmHg ali diastolični nad 110 mmHg) je potrebna takojšnja hospitalizacija v porodnišnici (pred 34. tednom v terciarnem centru) z oceno stanja nosečnice in ploda in prilagoditve zdravljenja (1,2). (E, I)
 16. Ob pojavu ali poslabšanju hipertenzije v nosečnosti je nujna diagnostika preeklampsije in ocena rasti ploda na sekundarni ali terciarni ravni ginekološko porodniške oskrbe. Ob pojavu znakov preeklampsije (zvišan krvni tlak in proteinurija) nosečnico takoj napotimo na pregled v porodnišnico (pred 34. tednom nosečnosti v terciarni center).

Obravnava pri izbranem ginekologu

17. Pojasnimo pomen nosečnostne sladkorne bolezni za plod in nosečnico ter dolgoročne posledice pri otroku in mami ter predstavimo način obravnave (1,2,14). (E*, I)
18. Pogostost obiskov prilagodimo urejenosti glikemije in rasti ploda ter prisotnosti dodatnih dejavnikov tveganja za zaplete v nosečnosti. Ob spremljajočih boleznih in večjem tveganju za zaplete v nosečnosti ali pri pojavu zapletov pri nosečnici ali plodu, je indicirana napotitev za vodenje na sekundarni ali pri perinatologu na terciarni ravni. (E, I)
19. Nosečnico z nosečnostno sladkorno boleznijo ob vsakem obisku spodbujamo k uresničevanju nefarmakoloških ukrepov za uravnavanje glikemije. (E*, I)
20. Nosečnost vodimo v skladu s predvidenimi vsebinami antenatalnega zdravstvenega varstva, ki vključuje spremljanje rasti z merjenjem razdalje simfiza-fundus pri nosečnici, merjenje krvnega tlaka

in pregled urina ob vsakem pregledu. Spremljanje rasti ploda z dodatnimi ultrazvočnimi pregledi pri nosečnici z nosečnostno sladkorno boleznijo je utemeljeno po 28. tednu nosečnosti, pri nezapleteni nosečnostni sladkorni bolezni sta to dva dodatna ultrazvočna pregleda (v 30.–32. tednu in 37.–38. tednu nosečnosti). (E, I)

21. Nosečnica z nezapleteno nosečnostno sladkorno boleznijo in urejeno glikemijo ter brez dodatnih dejavnikov tveganja za zaplete ne potrebuje bolniškega dopusta v nosečnosti. Pri nosečnicah z velikim tveganjem za poslabšanje bolezni ali z drugimi dejavniki tveganja za zaplete, pri kateri je bolniški dopust utemeljen, je pomembna možnost izvajanja nefarmakoloških ukrepov (pomembnost aerobne vadbe za urejanje glikemij) med trajanjem bolniškega dopusta. (E, I)

22. Izbrani ginekolog nosečnico napoti v terciarni center (ambulanto za ogroženo nosečnost), kadar:

- ima nosečnica spremljajoče kronične bolezni, ki zapletajo nosečnost ali porod,
- ima nosečnica druge spremljajoče nosečnostne bolezni,
- gre za nosečnico s čezmerno ali premajhno telesno maso,
- glede na anamnezo obstaja veliko tveganje za zaplete,
- ugotovi zaplet nosečnostne sladkorne bolezni,
- je nosečnostna sladkorna bolezen slabo urejena. (E, I)

Pri vseh navedenih stanjih obstaja večje tveganje za zaplete v nosečnosti in ob porodu. Za pomoč pri urejanju glikemije, diagnostiko in zdravljenje zapletov in soobstoječih stanj je utemeljena hospitalizacija nosečnice. (E, I)

23. Pri nosečnicah z neurejeno glikemijo, pospešeno rastjo ploda, makrosomijo ploda, polihidramnijem ali pri povečanem tveganju za distocijo ramen ob porodu, je potrebna napotitev na sekundarno/terciarno raven v 38.–39. tednu nosečnosti za presojo o načinu poroda. Načrtovani carski rez svetujemo pri velikem tveganju za distocijo ramen ob porodu (ocenjena teža ploda nad 4200g v 38. tednu nosečnosti in razmerje obsegov glave (HC) in trebuščka ploda (AC) močno v prid obsega trebuščka – $HC/AC < 0,95$) (35). (E*, I)

24. Porod pri nezapleteni nosečnostni sladkorni bolezni načrtujemo ob pričakovanem dnevu poroda (terminu); pri nosečnostni sladkorni bolezni, ki je dobro urejena in nezapletena, brez farmakološkega zdravljenja in plod ustrezno raste, lahko na željo nosečnice porod načrtujemo od 39 0/7 do 40 6/7 tedna nosečnosti; pri pospešeni rasti ploda, makrosomiji, neurejeni glikemiji po 39 0/7 tednu nosečnosti; v primeru drugih indikacij je odločitev individualna. Neurejena glikemija ali pospešena rast ploda nista indikaciji za dokončanje nosečnosti pred 39. tednom, svetujemo intenzivno spremljanje in ureditev glikemije med hospitalizacijo do doseženega 39. tedna nosečnosti. Ob porodu pri nezapleteni nosečnostni sladkorni bolezni (vključuje normalno rast ploda) ne pričakujemo posebnosti. (E, I)

25. Nosečnica z nezapleteno nosečnostno sladkorno boleznijo lahko rodi v izbrani porodnišnici. Pri zapletih v nosečnosti ali zvišanem tveganju za zaplete ob porodu ter pri pridruženih boleznih, svetujemo porod v terciarnem centru. Porod izven porodnišnice (doma) pri nosečnicah z nosečnostno sladkorno boleznijo odsvetujemo. (E, I)

Porod in poporodno obdobje

26. Ciljna koncentracija glukoze med porodom je med 4,0 in 7,0 mmol/l. Če se porodnica zdravi z inzulinom, priporočamo meritve glukoze na 2 uri. Če je bila zdravljena nefarmakološko, rutinske kontrole koncentracije glukoze v krvi med porodom niso potrebne (2). (E*, I)

27. Če je med porodom potrebno zdravljenje z inzulinom, ga dajemo v kontinuirani intravenski infuziji (2). (E, I)

28. Porodnico spodbudimo k čimprejšnjemu dojenju po porodu, za zmanjšanje neonatalne hipoglikemije. Poleg tega spodbujamo dojenje v trajanju vsaj treh mesecev, za ugodne metabolične učinke na mater in otroka (1,2). (E*, I)
29. Takoj po porodu ukinemo inzulinsko terapijo. Večina žensk, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen, po porodu ne potrebuje medikamentoznega zdravljenja (14). (E*, I)
30. Drugi dan po porodu izmerimo krvni sladkor na tešče in po obroku. Ciljna koncentracija glukoze je enaka kot pri osebah izven nosečnosti (na tešče pod 6,1 mmol/l, v 120. minuti pod 7,8 mmol/l). Če izmerimo glikemijo, diagnostično za sladkorno bolezen (glukoza na tešče enaka ali večja od 7,0 mmol/l oziroma kadarkoli enaka ali večja od 11,1 mmol/l), otročnici priskrbimo posvet z diabetologom pred odpustom iz porodnišnice. Če je koncentracija glukoze nad 11,1 mmol/l, ali so prisotni simptomi hiperglikemije, je smiselno zdravljenje z inzulinom in nadaljevanje samokontrole glukoze. V ostalih primerih samokontrola glukoze ni več potrebna (14). (E, I)
31. Vse nosečnice, ki so se zdravile zaradi nosečnostne sladkorne bolezni, opozorimo na večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in jim svetujemo zdrav življenjski slog, da bi razvoj sladkorne bolezni tipa 2 vsaj odložili (1,14). (E*, I)
32. Vsem ženskam, ki smo jim v nosečnosti ugotovili nosečnostno sladkorno bolezen, opravimo OGTT 6 tednov do 6 mesecev po porodu (1,2,14). (E*, I)
33. Ženske z nezdravim življenjskim slogom ali čezmerno prehranjenostjo napotimo v ustrezne programe zdravega življenjskega sloga v centre za krepitev zdravja/zdravstvenovzgojne centre (<https://www.skupajzdravje.si/aktivnosti-za-krepitev-zdravja/delavnice-in-svetovanja/>). V primeru ugotovljene motene tolerance za glukozo ali mejne bazalne glikemije svetujemo zdrav življenjski slog z ali brez dodatka metformina (1) (A, I) oziroma vključitev v delavnice »Zvišan krvni sladkor« v centrih za krepitev zdravja/zdravstvenovzgojnih centrih, z namenom preprečevanja sladkorne bolezni tipa 2. (E, I) V primeru ugotovljene sladkorne bolezni jih vključimo v takojšnjo celostno obravnavo sladkorne bolezni. (E, I)
34. Ženskam, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen in imajo po porodu normalen OGTT, izvajamo teste za odkrivanje sladkorne bolezni kot je dogovorjeno za populacijo z večjim tveganjem za pojav sladkorne bolezni tipa 2, to je vsaj na 3 leta (2). (E*, I)
35. Gestacijska hipertenzija navadno izzveni v šestih tednih po porodu. Vsi antihipertenzivi prehajajo v mleko (v najvišji meri nifedipin in propranolol). Po porodu v dogovoru s porodnico uporabimo antihipertenziv glede na algoritem zdravljenja arterijske hipertenzije (najpogosteje izbiramo med karvedilolom, nebivololom, bisoprololom, amlodipinom, nifedipinom). Metildopo navadno pustimo nosečnicam z gestacijsko hipertenzijo, pri katerih pričakujemo normalizacijo tlaka v roku nekaj tednov. Pri uporabi metildope smo previdni zaradi njene povezave s poporodno depresijo (2, 18, 19). (E*, I)
36. Ob pregledu po porodu smo pozorni na možnost poporodne depresije, ki je pogostejša pri ženskah, ki so imele nosečnostno sladkorno bolezen, predvsem če so del ranljive skupine (socialno šibkejše okolje). V namene presejanja se pri vseh otročnicah v okviru patronažnega varstva izvede presejanje na poporodno depresijo z ustreznim vprašalnikom. Ob pozitivnem presejalnem testu ženska potrebuje takojšnjo specialistično obravnavo (22). (E*, I)

PRILOGE

Priloga 1. Prehranski vnos in priporočila porasta telesne mase v nosečnosti (prilagojeno po: Institute of Medicine, sedaj National Academy of Medicine, Pregnancy gain weight recommendations 2009) (34). ITM – indeks telesne mase.

Prehransko stanje pred nosečnostjo	ITM (kg/m ²)	Priporočen porast telesne mase med nosečnostjo (kg)	Priporočen porast telesne mase v 2. in 3. trimesečju (kg/teden)
Podhranjenost	manj kot 18,5	12,5–18,0	0,5–0,6
Normalna prehranjenost	18,5–24,9	11,5–16,0	0,4–0,5
Čezmerna telesna masa	25,0–29,9	7,0–11,5	0,2–0,3
Debelost	30,0 in več	5,0–9,0	0,2–0,3

Priloga 2. Priporočilo o uporabi inzulinskih preparatov med nosečnostjo. FDA – Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. Food and Drug Administration).

Inzulin	Bivša FDA kategorija
humani kratki	B
aspart	B
fast-insulin aspart	B; ni raziskav pri nosečnicah
lispro U-100 in U-200	B
glulizin	C
NPH	B
detemir	B
glargin	podatki na omejenem številu nosečnic izven randomiziranih raziskav; ni znanih škodljivih učinkov na človeški plod
glargin U-300	C; ni raziskav pri nosečnicah
degludek U-100 in U-200	podatki na omejenem številu nosečnic, lahko se uporablja pri nosečnicah v primeru hipoglikemij ob NPH/detemiru/glarginu

FDA kategorije A, B, C, D, X so ukinjene leta 2014; kljub temu nam omogočajo lažjo orientacijo o varnejši uporabi zdravil med nosečnostjo. FDA kategorija B: ustrezne raziskave na živalih niso potrdile tveganja za plod, manjkajo pa ustrezno opravljene raziskave pri nosečih ženah. FDA kategorija C: raziskave pri živalih so pokazale nekatere negativne učinke za plod, ustreznih raziskav pri nosečih ženah ni. Potencialne koristi lahko upravičijo uporabo pri nosečih ženah, kljub možnemu tveganju.

Priloga 3. Navodila za izvedbo 75 g OGTT v nosečnosti.

Nosečnica mora imeti vsaj tri dni običajno prehrano brez omejitev in mora biti običajno telesno dejavna. Pred začetkom testa naj bo vsaj 8 ur in ne več kot 16 ur tešča. Priporočeno je, da test začnemo izvajati med 6. in 9. uro zjutraj. Pred pričetkom testa preverimo, če je bila 8 ur tešča. Odvzamemo vzorec venske krvi in določimo koncentracijo glukoze. Če je vrednost < 5,1 mmol/l, nadaljujemo test. Koncentracija glukoze na tešče ≥ 5,1 mmol/l že zadostuje za diagnozo nosečnostne sladkorne bolezni in OGTT ni treba napraviti. Če pa je koncentracija glukoze na tešče ≥ 7 mmol/l, ima nosečnica sladkorno bolezen, ki je bila prisotna že pred nosečnostjo in ni bila odkrita. Vse nosečnice s koncentracijo glukoze na tešče pod 5,1 mmol/l popijejo 75 g glukoze, raztopljene v 250–300 ml vode. Tekočino naj nosečnica po požirkih zaužije v 5 minutah. Koncentracijo glukoze določimo z encimsko metodo v venski plazmi ali serumu nato še v 60. in 120. minuti po začetku pitja tekočine.

UTEMELJITEV

V Sloveniji imamo tradicijo dobrega sodelovanja timov različnih specialnosti pri vodenju nosečnic z različnimi tipi sladkorni bolezni. Dobro sodelovanje med izbranim specialistom ginekologije in porodništva (izbrani ginekolog), diabetologom, perinatologom (specialist ginekologije in porodništva terciarne ravni) z vključevanjem ostalih strokovnjakov potrjujejo dobri perinatalni rezultati. Prenovljene in posodobljene smernice so rezultat skupnega dela, vključujejo nova dognanja raziskav, nove presejalne in diagnostične možnosti in izkušnje dobrega kliničnega dela. Prilagojene so za način dela in možnosti znotraj slovenskega zdravstvenega sistema. Opisujejo priporočila za vodenje nosečnosti vsem članom zdravstvenega tima, omogočajo poznavanje dela vseh članov za enotno vodenje.

Za ženske s sladkorno boleznijo prisotno že pred zanositvijo, svetujemo predkonceptcijsko obravnavo, da se ustrezno pripravijo na nosečnost. Predkonceptcijska obravnavo je kompleksna, poleg pomoči pri optimizaciji uravnavanja glikemije, usmerjeno odkrivamo, zdravimo oziroma preprečujemo kronične zaplete sladkorne bolezni in dejavnike tveganja zanje. Raziskave so pokazale, da se s predkonceptcijsko obravnavo v specializiranem centru (pri ginekologu in diabetologu) relativno tveganje za pojav kongenitalnih anomalij pri potomcu zniža za 64 % (RR 0,36, 95 % IZ 0,22–0,59) (5). Za te osebe je ciljni HbA1c predkonceptcijsko nižji od 6,5 %. Ciljna koncentracija glukoze ob različnih delih dneva v večini smernic ni določena, običajno pa se tak cilj doseže, če je koncentracija glukoze večino časa na tešče med 4,0 in 7,0 mmol/l, 2 uri po obrokih pa do 8,0 mmol/l (1). Za učinkovito spremljanje glikemije med nosečnostjo je sedaj na voljo več pripomočkov, tako imamo npr. senzorce za neprekinjeno merjenje glukoze v medceličnini (RT-CGM) kot senzorce za občasno odčitavanje glukoze v medceličnini (IS-CGM). Oboji se glede na mednarodna priporočila priporočajo kot dodatek in ne kot nadomestek za merjenje glukoze v kapilarni krvi (1). Pri nosečnicah s sladkorno boleznijo tipa 1 so sistemi za merjenje glukoze v medceličnini (CGM) ob merjenju glukoze iz kapilarne krvi pomagali znižati incidenco makrosomije in neonatalne hipoglikemije (10, 23). Maternalni in neonatalni perinatalni izidi se niso razlikovali glede na vrsto senzorskega sistema (IS-CGM ali RT-CGM) (23), ob uporabi RT-CGM pa nosečnice preživijo manj časa v hipoglikemičnem območju (23). Zdravljenje z inzulinsko črpalko pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa 1 ni bilo povezano z boljšimi perinatalnimi izidi, je pa povezano z zadovoljstvom zdravljenja in več svobode pri prehrani (24). V raziskavi CONCEPTT je bil učinek CGM enako koristen ne glede na način aplikacije inzulina (po inzulinski črpalki ali z aplikacijo inzulina s peresniki) (10).

Uporaba nekaterih sistemov za neprekinjeno dovajanje inzulina v podkožje po načinu zaprte zanke je nosečnicam s sladkorno boleznijo tipa 1 omogočilo preživeti večji odstotek časa v ciljnem območju med 3,5 in 7,8 mmol/l (25) ali manjši odstotek časa v hipoglikemičnem območju (26). Rezultate randomizirane raziskave s sistemom zaprte zanke s črpalko Medtronic Minimed 780G, ki ga uporabljamo tudi pri nas, pa še pričakujemo.

V pričujočih smernicah na novo definiramo ciljno koncentracijo glukoze med nosečnostjo, tako da jo usklajujemo z mednarodnimi priporočili. V večini mednarodnih priporočil je določena ciljna koncentracija glukoze na tešče 3,6–5,3 mmol/l, 1 h po obroku pod 7,8 mmol/l in 2 h po obroku < 6,7 mmol/l (1, 2, 9, 14, 27). Glede na vsebino predhodnih slovenskih smernic pri nas dopuščamo možnost, da se ohrani cilj 6,6 mmol/l v 90. minuti po začetku obroka, zato je ciljna koncentracija glukoze za ženske z nosečnostno sladkorno boleznijo zapisana bolj ohlapno, v 90. minuti do 2. uri po obroku pod 6,7 mmol/l.

Za metodo presejanja na nosečnostno sladkorno bolezen med 24. in 28. tednom nosečnosti še vedno predlagamo enostopenjski test s 75g glukoze, kar je tudi v skladu WHO, IADPSG smernicami in z večino evropskih smernic, vključno z nemškimi, avstrijskimi, švicarskimi, nemškimi in italijanskimi smernicami (14, 28-30). Še vedno ostaja neodgovorjena dilema o presejanju na nosečnostno sladkorno bolezen v prvem trimesestru nosečnosti. Glede na odsotnost skupnega konsenza in novih raziskav, ki bi govorile v prid določenemu presejalnemu postopku, navkljub razširjeni analizi vseh dosedanjih raziskav, objavljeni v reviji JAMA avgusta 2021 (31), se v naši državi, po dogovoru, odločamo za ohranjanje doslej prisotnega presejalnega in diagnostičnega postopka. Tako vse ženske, ki imajo na tešče v 1. trimesečju glukozo 5,1–6,9, v nosečnosti spremljamo z diagnozo nosečnostna sladkorna bolezen (32).

Živahna izmenjava mnenj je še vedno prisotna tudi glede uporabe metformina v nosečnosti. Nekatere mednarodne smernice uporabo metformina v nosečnosti odsvetujejo (1,2), nekatere ga priporočajo za zdravljenje NSB (35), nekatere le v določenih primerih, npr. pridružene visoke stopnje inzulinske

rezistence (14,36). Nekatere raziskave so pokazale manjšo možnost neonatalnih hipoglikemij in manjši prirast telesne mase nosečnice ob zdravljenju z metforminom v primerjavi z inzulinom (37). Vendar metformin prosto prehaja posteljico, ter v placentarni krvi dosega enako ali višjo koncentracijo kot v maternalni krvi. Teratogeni učinki metformina na plod sicer niso opisani, so pa metaanalize pokazale, da je izpostavitve metforminu *in utero* povezana z manjšo težo ploda, kasneje pa vodi v hitrejšo rast otrok in višji indeks telesne mase otrok (38). Zaradi varnosti in tudi glede na podatke, da je ob zdravljenju z metforminom v 50 % potreben dodatek inzulinske terapije (39), smo se v naših smernicah odločili za sledenje ameriškim in kanadskim priporočilom, ki zdravljenje z metforminom v nosečnosti svetujejo le v izjemnih primerih, predvsem ko zdravljenje z inzulinom ni varno ali učinkovito. Zdravljenje z glibenklamidom je bilo povezano z večjo možnostjo neonatalnih hipoglikemij in makrosomije (1,2).

Priporočila je strokovno pregledalo in sprejelo Združenje za perinatalno medicino Slovenije pri Slovenskem zdravniškem društvu in Diabetološko združenje Slovenije, marca 2022.

LITERATURA

1. American Diabetes A. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):s200-s10.
2. Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, Kader T, Keely E, et al. Diabetes and Pregnancy. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):s255-s82.
3. Owens LA, Egan AM, Carmody L, Dunne F. Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy-The Atlantic DIP Experience. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1598-605.
4. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ*. 2004;328(7445):915.
5. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM*. 2001;94(8):435-44.
6. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(12):1970-80.
7. Kleinwechter H, Schäfer-Graf U, Bühner C, Hoesli I, Kainer F, Kautzky-Willer A, et al. Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecologyand Obstetrics (DGGG). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):395-405.
8. Rudland VL, Price SAL, Hughes R, Barrett HL, Lagstrom J, Porter C, et al. ADIPS 2020 guideline for pre-existing diabetes and pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2020;60(6):e18-e52.
9. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care*. 2011;34(7):1660-8.
10. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10110):2347-59.
11. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;dc190028.
12. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, Temple R, Bilous R, Mathiesen ER, et al. Translating HbA(1c) measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(4):618-24.
13. Bateman BT, Paterno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Dejene SZ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and the Risk of Congenital Malformations. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):174-84.
14. Schäfer-Graf U, Laubner K, Hummel S, Gembruch U, Groten T, Kainer F, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Diagnostics, Therapy and Follow-up Care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(Suppl 1):s9-s19.
15. Fresa R, Visalli N, Di Blasi V, Cavallaro V, Ansaldi E, Trifoglio O, et al. Experiences of continuous subcutaneous insulin infusion in pregnant women with type 1 diabetes during delivery from four Italian centers: a retrospective observational study. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(4):328-34.
16. Cordua S, Secher AL, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with Type 1 diabetes - observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2013;30(11):1374-81.
17. American Diabetes A. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):s232-s43.

18. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M. Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacother.* 2020;127:110196.
19. Nayak AS, Nachane HB. Risk analysis of suicidal ideations and postpartum depression with antenatal alpha methyldopa use. *Asian J Psychiatr.* 2018;38:42-4.
20. Diabetes IAo, Panel PSGC. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
21. Force CGT. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. International Diabetes Federation Brussels; 2009.
22. Gjerdingen DK, Yawn BP. Postpartum Depression Screening: Importance, Methods, Barriers, and Recommendations for Practice. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2007;20(3):280-8.
23. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, Kjölhede K, Dotevall A, Elfvin A, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia.* 2019;62(7):1143-53.
24. Lawton J, Kirkham J, Rankin D, White DA, Elliott J, Jaap A, et al. Who gains clinical benefit from using insulin pump therapy? A qualitative study of the perceptions and views of health professionals involved in the Relative Effectiveness of Pumps over MDI and Structured Education (REPOSE) trial. *Diabet Med.* 2016;33(2):243-51.
25. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, Temple RC, Rayman G, Stanley KP, et al. Closed-Loop Insulin Delivery during Pregnancy in Women with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(7):644-54.
26. Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, O'Neil LK, Rayman G, Scott EM, et al. Day-and-Night Closed-Loop Insulin Delivery in a Broad Population of Pregnant Women With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1391-9.
27. Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1991;40(Suppl 2):186-90.
28. Hadar E, Hod M. Establishing consensus criteria for the diagnosis of diabetes in pregnancy following the HAPO study. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:88-93.
29. Organization WH. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.
30. Bianchi C, de Gennaro G, Romano M, Battini L, Aragona M, Corfini M, et al. Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: Time for a critical appraisal? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(8):717-22.
31. Pillay J, Donovan L, Guitard S, Zakher B, Gates M, Gates A, et al. Screening for Gestational Diabetes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama.* 2021;326(6):539-62.
32. Zhang C, Catalano P. Screening for Gestational Diabetes. *Jama.* 2021;326(6):487-9.
33. Čokolič M, Zavrtnik A, Steblovnik L. Sladkorna bolezen in nosečnost. V: Takač I, Geršak K, urednika. *Ginekologija in perinatologija.* Maribor: Univerza v Mariboru, 2016; str. 533-4.
34. NICE 2020. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. Dostopno s spletne strani www.nice.org.uk/guidance/NG3
35. Queensland Clinical Guidelines. Gestational diabetes mellitus (GDM). Guideline No. MN21.33-V5-R26. Queensland Health. 2021.
36. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):517:e1-e17.
37. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):e1002848.
38. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol.* 2014;38(8):508-15.
39. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, Coustols-Valat M, Cazaubiel M, Legardeur H, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(17):1773-80.