

# Fetal Makrozomi

Acar KOÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Perinatal tıbbın üzerinde önemle durduğu ve bu alanda çalışan hekimlerin sıklıkla karşılaştığı patolojilerden biri olan diabetes mellitus (DM) ve gebelik konusunda fetal açıdan en büyük komplikasyonlardan biri fetal makrozomidir. Özellikle ülkemiz şartlarında antenatal bakım hizmetlerinin tam olmaması ve risk gruplarında belli merkezlerin dışında tarama testlerinin rutin yapılmaması nedeniyle tam bir istatistik verememekle birlikte literatür incelendiğinde fetal makrozominin yüksek perinatal morbidite ve mortaliteye neden olduğu açıkça görülür. Bu durumlar operatif ve travmatik doğum oranlarında artışa yol açtığı gibi çocukluk ve hatta yetişkinlik dönemindeki obezitelelerin bir kısmının nedeni olabilir.

Klinik olarak makrozomi çeşitli şekillerde tanımlanır. Fetal ağırlığın 4000-5000 gr üzerinde olması genel olarak kabul görmüş bir tanım olmakla beraber bugün çoğunlukla gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age=LGA) bebekten bahsetmek daha doğru sayılmaktadır<sup>(1,2)</sup>. LGA kavramı, mutlak fetal ağırlıktan daha farklı olup gebelik yaşına göre beklenen fetal ağırlığın % 90 percentilinin üzerinde olmasıdır<sup>(1,2)</sup>. Çok fazla olmamakla beraber bazı çalışmalarda ponderal indeks 2.85'in üzerinde bulunan fetüsler LGA olarak değerlendirilmiştir<sup>(5)</sup>. Ponderal indeks=Ağırlık (gr)x100/boy (cm)<sup>3</sup>.

## Fizyopatoloji

Fetal makrozominin fizyopatolojisi hakkında bugün için kabul edilen çeşitli görüşler vardır.

Fetal gelişim ve buna bağlı patolojiler çok eski yıllardan beri araştırma konusu olmuş ve modern anlamda perinatal tıp kavramlarının gelişmesi sayesinde bu konu büyük ölçüde aydınlatılabilmektedir. Gerçek mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, fetal beslenme ve çevre faktörleri gibi multifaktöriyel bir etkileşimin fetal gelişmeyi ta-

yin ettiği söylenebilir. Fetusun gelişim süreci içinde hormon bağımlı ve hormon bağımsız iki mekanizma vardır<sup>(6)</sup>. Hormon bağımlı gelişmede en önemli hormon insülinidir. Growth hormon ve tiroksinin postnatal hayattaki önemlerinin aksine intrauterin hayatta fetal ağırlıkla ilişkisi gösterilememiştir<sup>(6,7)</sup>. Hormon bağımsız mekanizmada placenta ağırlığı ve placentel membran yüzeyi (11 m<sup>2</sup>), yeterli uterin ve umbilikal kan akımı ve oksijen, glikoz, aminoasit gibi substratların oram çok önemli rol oynar<sup>(6,8,14)</sup>.

Erken gebelikte fetal büyüme başlıca genetik faktörlerin etkisi altındadır. Normal bir fetusun total vücut ağırlığının % 50-60 genetik ve maternal çevresel faktörlere bağlıdır<sup>(6)</sup>.

Plasentanın büyüklüğü fetal ağırlıkla orantılı bulunmamıştır. Makrozomik fetüslerin genellikle plasentaların da diğer fetüslere göre büyük olduğu bilinen bir gerçektir. Bu ilişkinin nedeni tam açıklanamamakla birlikte sonuç olarak plasentadan fetüsa fazla maternal substrat akımına yol açar. Büyük plasentada kan akımı artmış, villöz yüzey alanı genişlemiş olduğundan anneden fetüsa substrat akımında hızlanma olur.

Plasentada büyüklüğüyle orantılı bol miktarda insülin reseptörü vardır<sup>(8,9)</sup>. Buna karşılık maternal plazma insülin seviyesinin bu reseptörler aracılığıyla plasental gelişme veya substrat geçişi üzerine etkisi, gerek invivo ve gerekse invitro çalışmalarda gösterilememiştir<sup>(9,10)</sup>. Plasentanın insülin-like growth faktörler (IGF1 ve IGF2) açısından da zengin olduğu gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. IGF'lerin plasental büyümede muhtemelen otokrin/parakrin rolleri olup, human koryonik somatomotropin ve human growth hormon-like peptidler tarafından etkilenir. Bu regülasyon diabetik gebeliklerde bozulmuş olmasına ve bunların fetal sirkülasyonda saptanmamasına rağmen, plasentanın neden aşırı büyüdüğü izah edile-

memektedir. Maternal plazma substratlarının fetal büyüme üzerindeki etkileri başta gebelik yaşı olmak üzere pek çok çevresel etkenlere bağlıdır. Gestasyonel diabetli hastalarda diet uygulamasıyla metabolik durumun kontrol edilebildiği vakalarda seri incelemelerde maternal plazma glukoz ve serbest yağ asitleri oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>(9)</sup>. Öte yandan gestasyonel diabetli hastalarda total plazma kolesterol seviyesi kontrol grubuna göre farklı bulunmamış olmakla birlikte, total plazma trigliserit seviyesi sınırdan yüksek bulunmuştur. Gelişmede yapı taşı rolü oynayan amino asitler plasentayı aktif transportla geçerler. Bunların regülasyonunda etkili olan insülinin tipi diabetli vakalarda düşük olması nedeniyle maternal plazma aminoasit seviyesi anormal bulunur<sup>(12)</sup>. Bir çalışmada tip I diabetli kadınlarda plazma aminoasit ve total aminoasit seviyeleri nonobez kontrol grubu gebelere göre belirgin yüksek olup, total aminoasit seviyesi ile fetal ağırlık arasında bir korelasyon gösterilmiştir. Bu korelasyon en güçlü olarak maternal serin seviyesi ile fetal ağırlık arasında bulunmuştur<sup>(13)</sup>.

Fetal büyümede önemli olan bir başka faktör de plasental kan akımının yeterli olmasıdır. DM'da yukarıda da bahsedildiği gibi plasentayı büyüten pek çok faktör vardır. Aşın büyümüş plasentada kan dolaşımını daha fazla olacak ve maternal substratların fetusa geçişi de bu oranda hızlı olacaktır. Ancak vaskulopati komplikasyonu eklenen vakalarda bu varsayım geçerli olmadığından gelişmeye ait bazı patolojiler de ortaya çıkabilecektir. Öte yandan aşın sıkı bir glisemik kontrol veya glukozun toksik etkisi de fetal gelişmeyi kötü yönde etkileyebilir<sup>(14,15)</sup>. Bu gibi durumlarda gelişme geriliği gösteren fetuslarla da karşılaşılabılır.

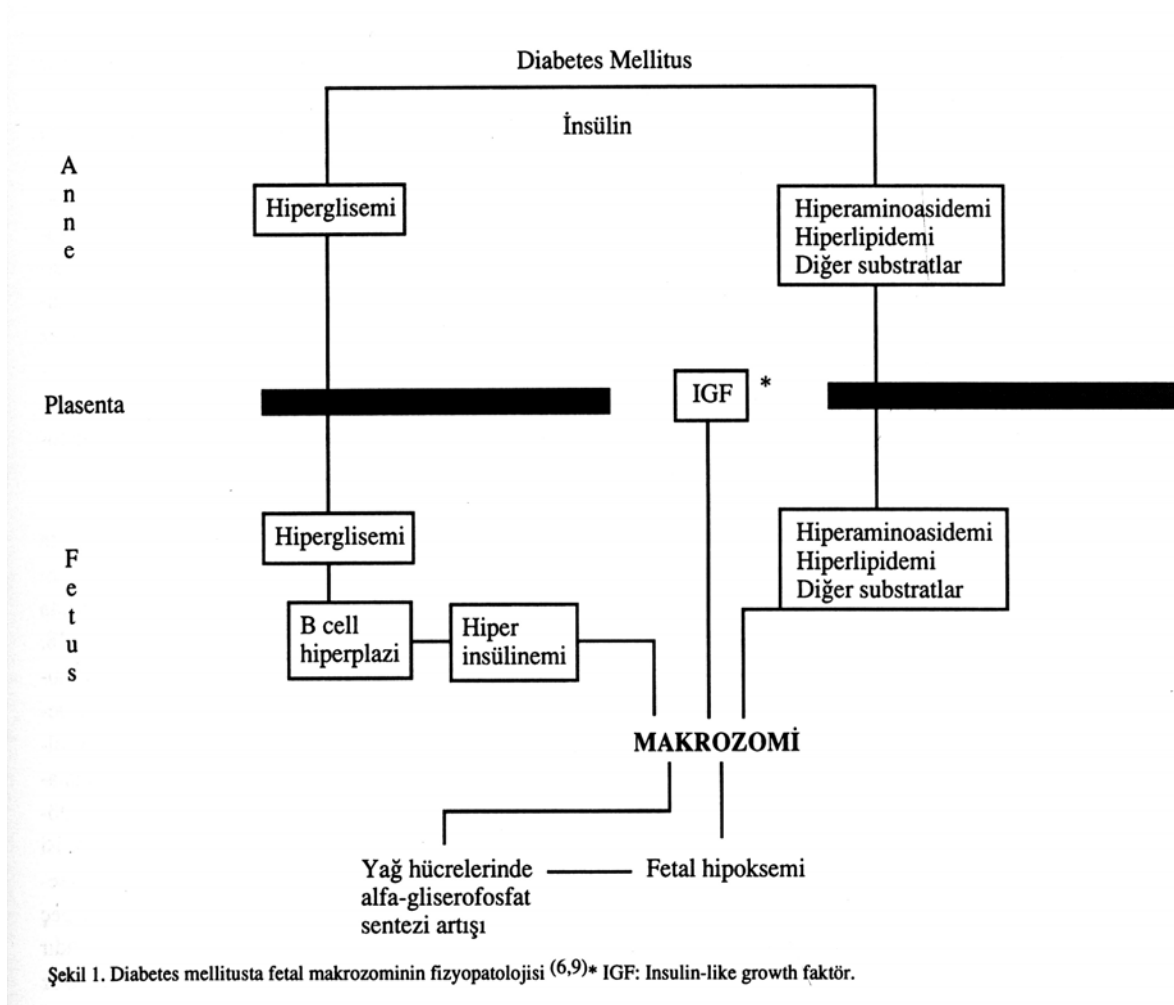
Bütün bu çalışmalarda diabet vakalarında maternal plazma glukoz, serbest yağ asitleri, aminoasitler ve bir yere kadar trigliseritler gibi yakıt maddelerinin seviyelerinde anormallik olduğu ortaya konmuştur. Bunların intrauterin hayattaki etkileri araştırılmış ve makrozomik bebeklerin oluşumundaki fizyopatoloji ortaya konmaya çalışılmıştır.

Glukoz plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon ile geçer. Genel olarak fetal glukoz seviyesi, maternal seviyenin % 80'idir. Bu olay maternal kan şekeri seviyesiyle orantılı olarak fetusta da hiperglisemiye

yol açar. Pedersen teorisi olarak bilinen ve bu ilişkiye dayanan olayda; fetustaki hiperglisemi endojen fetal hiperinsulinizme yol açacak ve genel olarak büyümeyi indükleyici bu hormonun etkisiyle yağ dokusundaki artış fetal makrozomiye oluşturacaktır<sup>(16,19)</sup>. Ancak Pedersen teorisi genel olarak kabul edilmekle beraber bazı vakalarda durumu izah etmekten uzaktır. Özellikle bazı diabetli vakalarda iyi bir glisemik kontrol uygulanmasına rağmen fetal makrozominin görülmesini açıklayamamaktadır<sup>(16)</sup>. Dolayısıyla diğer maternal substratların da etkisi olduğunu ileri süren Freinkel'in teorisi üzerinde durulmaktadır<sup>(17)</sup>. Böylece diabetik annelerin fetuslarında görülen makrozominin genel substrat artışı ve fetal hiperinsulinizm olduğu söylenebilir. Öte yandan genişletilmiş Pedersen teorisi olarak isimlendirilmiş 'bir başka varsayım' göre, bu tip fetuslarda ortaya çıkan makrozominin relatif bir fetal hipoksiye yol açarak dokunun glukoz kullanımında değişikliğe neden olduğu ve bunun da fetal yağ hücrelerinde a-gliserofosfat sentezini artırarak fetal adipoziteyi daha da artırdığı ileri sürülmüştür<sup>(18)</sup>. Şekil 1'de gestasyonel diabete fetal makrozomiye yol açan faktörler şematik olarak gösterilmiştir.

### İnsülin Tedavisinin Rolü

Fetal gelişmeyi indükleyen en önemli hormonlardan biri olan insülin normal gebeliklerde fetal pankreasın 9. gebelik haftasında salgılanmaya başlar ve ölçülebilen değerlere 16-19. haftalarda ulaşır. İnsülin reseptörlerinin 11.-12. haftalarda maksimum seviyeye ulaşmalarına rağmen insüline affinite kazanılan ancak ileri gebelik haftalarında oluşur<sup>(6,19)</sup>. İntrauterin hayatta karbonhidrat metabolizması büyük oranda insüline bağımlı değildir. İki grup üzerinde yapılan bir hayvan çalışmasında kontrol grubuna sadece glukoz infüzyonu yapılırken deney grubuna glukozla birlikte endojen fetal insülin salgısını inhibe etmek için somatostatin de verilmiş ve sonuçta glukoz utilizasyonunun her iki grupta farklı olmadığı izlenmiştir<sup>(19)</sup>. Bu durumda fetal insülinin rolü büyük ölçüde fetal gelişmenin regülasyonu şeklindedir. Pankreatik agenezi veya yenidoğan geçici diabet saptanan çocuklarda genellikle bir intrauterin gelişme geriliğinin de olaya eşlik etmesi bu varsayımı desteklemektedir<sup>(6,12,19)</sup>. Diabetik kadınlarda yapılan otopsilerde maternal hiperglisemi ile doğru orantılı olarak pankreasın beta hücrelerinde hi-



perplazi ve pankreatik odaklarda volüm artışı izlenmiştir. Öte yandan bu çocuklarda özellikle karaciğer, kalp, akciğer, timus ve adrenal glandlar da diabetik olmayan gebelerin çocuklarına göre daha hipertrofik ve hiperplazik bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Bugünkü bilgilerin ışığı altında insülin plasentadan geçemez. Gerek fizyolojik ve gerekse patolojik koşullarda fetustaki insülinin fetal orijinli olduğu kabul edilir<sup>(19)</sup>. Bu nedenle gebelik ve diabet vakalarında anneye verilen insülin plasentadan geçemez ve fetus üzerinde etkili olamaz. Öte yandan yarılanma ömrü 30 dakika kadar olan insülin, anneye intravenöz yoldan verildikten sonra, plasentadan geçmesi için gerekli sürede etkisini kaybeder. Ancak hayvan insülini kullanılması durumunda annede oluşan antikörlere bağlı insülinin plasentadan geçtiği ve bu yolla fetus üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>(20)</sup>. Buna karşılık bu görüşü kabul etmeyen fakat insan insülinin hayvan insülinine göre maternal metabolik kontrolü daha az komplikasyonlarla sağladığını savunan ve hay-

van insülini kullanılan vakalarda makrozomi insidensinde artış olmadığını ileri süren çalışmalar vardır<sup>(5,21)</sup>.

### Makrozominin Önlenmesi

Yukarıda fizyopatolojisine değinilen ve özellikle diabette izlenen makrozomi, gelişmiş perinatal tıp uygulamalarına rağmen % 8-45 oranlarında bildirilmektedir<sup>(3,4,22,23)</sup>. Fetal makrozominin önlenmesindeki en önemli nokta diabetik gebelerin teşhis edilmesidir. Her ne kadar diabet vakalarında (tip I ve tip II) hastalar durumlarından haberdar olsalar da, özellikle risk gruplarında görülen gestasyonel diabetin zamanında tanınması şarttır. Hangi tip diabet olursa olsun amaç tüm gebelik boyunca uygun bir metabolik dengenin sağlanmasıdır. Burada insülinin yeri ve önemi büyüktür. İnsülin hem terapötik, hem de makrozominin önlenmesi için profilaktik amaçla kullanılır.

Risk gruplarında diabet teşhisi için çeşitli inceleme yöntemleri vardır. Burada teknik ve özelliklerinden bahsedilmeyecek olan bu testlerin hepsi annedeki bozulmuş glukoz toleransını ortaya koymaya yöneliktir. Bugün için en çok başvuru test 50 gr oral glukoz ile yapılan tarama testidir. Bu testte patolojik değer elde edilmesi halinde 100 gr'lik oral glukoz tolerans testi uygulanarak hastaların saptanması için seçilecek en iyi yoldur. Bir çalışmada oldukça geniş bir gebe popülasyonunda 24-28. gebelik haftalarında 50 gr oral glukoz ile tarama testi yapılmış ve 1 saat sonraki kan şekeri 135 mg/dl veya üzerinde bulununca patolojik sayılarak 100 gr'lik yükleme testine geçilmiştir. Burada vakaların % 13'ünde patolojik değerler saptanmış ve makrozomi insidansı kontrol grubuna göre 3 kez artmış olarak bulunmuştur<sup>(22)</sup>.

Bir başka çalışmada 24-28. gebelik haftasında yapılan oral glukoz tolerans testinin 1 değerinin patolojik çıkmasıyla fetal makrozomi insidansının 6 kez arttığı bildirilmiştir<sup>(23)</sup>.

Prospektif bir çalışmada ise açlık kan şekeri 105 mg/dl veya üzerinde olan grup gebelerde kontrol grubuna göre 2 misli fazla makrozomik gebelik saptanmıştır<sup>(15)</sup>. İnsülin tedavisine açlık plazma glukoz seviyesi 95/dl veya üzerinde değer elde edilince başlanması fetal makrozomi insidansını belirgin ölçüde azaltır<sup>(6)</sup>. Öte yandan makrozominin daha çok postprandial glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu ve asıl olarak gebelerde postprandial 1 saatteki glukoz seviyesinin 130 mg/dl seviyesinde tutulması gerektiği önerilmiştir<sup>(24)</sup>. Yine aynı çalışmada postprandial 1. saatteki glukoz 130 mg/dl seviyesinin altında olacak şekilde insülin tedavisinin yapılmasının gestasyon yaşma göre küçük fetüsün (SGA) insidansında artmaya yol açtığı bildirilmiştir.

Diabetli vakalarda diyetin önemi hiçbir zaman unutulmamalıdır. Gebelikte diyet metabolik kontrolün sağlanabilmesi için üzerinde ayrıca durulması gereken bir husustur. Yapılan pek çok çalışmada sadece diyetle ve insülin tedavisine ek olarak verilen diyetle makrozomi insidansının azaldığı bildirilmiştir<sup>(25)</sup>. Coustan'ın bir çalışmasında hiç tedavi olmayan, sadece diyet uygulanan ve diyetle birlikte profilaktik insülin uygulaması yapılan üç grup gestasyonel diabetli vakada; tedavi olmayan grupta % 50, diyet uygulanan grupta % 36, diyetle birlikte insülin alan grupta

ise % 7 oranında makrozomi bildirilmiştir<sup>(26)</sup>. Bir çalışmada ise 24-28. haftalık gebeliklerde tarama testleriyle saptanan gestasyonel diabetli 153 hastada 1800-2000 Kcal'lik diyet uygulanmış ve kan şekeri sık kontrollerle ölçülmüştür. Kan şekeri regüle olmayan vakalarda insülin tedavisine geçilmiş ve sonuçta her iki grup arasında fetal makrozomi insidansında farklılık bulunmamıştır. Buradan hareketle çalışmacılar profilaktik insülin uygulamasının gereksiz olduğunu vurgulamışlardır<sup>(27)</sup>. Ancak bu çalışmadaki hasta popülasyonu hafif ve orta derecede gestasyonel diabetli olan vakalardır ve çoğu durumlarda insülin tedavisinin etkili olduğu da bir gerçektir.

İnsülin tedavisine tip I ve tip II diabetik vakalarda gebeliğin başından itibaren kontrollü olarak devam edilmelidir. Ancak gestasyonel diabet vakalarında tedaviye genellikle tarama testlerinin yalıtıldığı 24-28. gebelik haftalarında başlanır. Otopsi çalışmaları sonucunda yağ dokusunun gelişmesi ve trigliserid depolanması asıl olarak gebeliğin son trimesterinde olduğu gösterilmiştir. Bu olay kontrol altına alınamayan diabet vakalarında da hemen hemen aynı dönemlere rastlar<sup>(12)</sup>. Yani makrozomi profilaksisi için insülin uygulaması yapılacaksa son trimester seçilmeli ve mümkün olduğunca erken ve de en geç 36. gebelik haftasından önce tedaviye başlanmalıdır<sup>(26)</sup>. Seçilecek insülin human insülin olmalıdır. Doz ve tedavi şeması bu derginin diğer konularında geniş olarak verilmiştir.

Diabetli hastalarda metabolik dengeyi kontrolde kullanılan glikosile hemoglobin ve fruktozamin seviyelerinin fetal makrozomiyi yansıtacak bir parametre olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(16,28,29)</sup>.

### **Makrozomide Ultrasonografik Yaklaşım**

Ultrasonografi fetal gelişmeyi izleme açısından çok sık olarak başvuru bir inceleme yöntemidir.

LGA fetüsler iki ana grup altında toplanırlar. Bunlardan birincisi nondiabetik kadınlarda görülen ve fetal baş, abdomen, boy ve ağırlık ölçülerinin % 90 persentilin üstünde bulunduğu yapısal makrozomi gösteren, simetrik LGA grubudur. Bu tip fetüsler çoğunlukla iri yapılı veya obez kadınlardan doğarlar. Öte yandan ikinci grupta asimetrik LGA'dan bahsedilir ki, bunlar diabetik anne fetüsün olup baş ve fe-

mur ölçüleri % 90 persentilin altında olmasına rağmen özellikle abdomen çevresi, cilt altı yağ dokusu kalınlığı ve total vücut ağırlığı açısından % 90 persentilin üzerinde bulunurlar <sup>(3,30)</sup>. Ultrasonografik olarak fetal makrozomi 32. gebelik haftasından itibaren saptanmaya başlar <sup>(16,31)</sup>. Fetusta insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, adale gibi dokular hiperinsulinizme bağlı olarak hipertrofi ve hiper-plaziye uğrarken, beyin, böbrek ve femur boyu bu değişime katılmazlar <sup>(32)</sup>. Hiperinsülineminin beyin üzerinde büyüme açısından fazla etkisi olmaması nedeniyle biparyatel çap ile makrozomi tayini yapılmasının hatalı olacağı kabul edilmektedir <sup>(16)</sup>. LGA fetusların ultrasonografik olarak takibinde en çok başvurulan parametre fetal abdomen çevresidir. 30-33. gebelik haftasında ultrasonografik olarak fetal abdominal çevrenin ölçülmesi ve bu değerlerin gebelik haftasına göre % 90 persentilin üzerinde olması halinde makrozominin kaçınılması olduğu ileri sürülmüştür <sup>(33)</sup>. Landon diabetik gebelerde 32. gebelik haftasından sonra fetal abdominal çevrede hızlı bir artış olabileceğini bildirmişlerdir <sup>(31)</sup>. Bu çalışmaya göre abdominal çevredeki artış 1.2 cm/hafta üzerinde olursa % 84 sensitivite ve % 85 spesifite ile fetal makrozominin gelişeceğini bildirmişlerdir.

Bir çalışmada 3. trimesterdeki diabetli gebelerde sonografik olarak omuz bölgesinde humerusun proksimali ile cilt arası ölçülmüş ve 12 mm'nin üzerinde bulunmasının makrozomiye işaret ettiği ileri sürülmüştür <sup>(30)</sup>. Aynı çalışmacılar fetal abdomenin de % 90 persentilin üzerinde bulunduğu durumlarda % 93 doğrulukla makrozomiyi tahmin edebilmişlerdir.

Çeşitli çalışmaların ortaya koymaya çalıştığı baş çevresi/abdominal çevre ve femur uzunluğu/abdominal çevre gibi parametreler fetal makrozomiyi tahmin etmede çok başarılı bulunmamıştır <sup>(3)</sup>.

Diabetik gebeliklerde hidramnios veya en azından amniotik sıvı artışının olabileceğini belirten yayınlarda mekanizma tam açıklanamamakla birlikte hiperglisemiye bağlı fetal poliüri sorumlu tutulmuş ve ikinci trimesterde saptanan hidramnios vakalarında % 80 doğrulukla makrozomi gelişeceğinin söylenebileceği ileri sürülmüştür <sup>(16)</sup>.

Tüm bu çalışmaların ışığı altında diabetli gebelerde ultrasonografik tetkiklerin düzenli aralıklarla yapıl-

ması ve özellikle fetal abdominal çevrenin iyi değerlendirilmesi yerinde bir yaklaşım olur.

## Doğum

Makrozomi teşhisi konduktan sonra doğumun zamanlaması ve şekli önemli hale gelir. Diabetik annenin bebeğinde doğum anında ve doğumdan sonra görülebilecek tüm komplikasyonlar makrozomik fetüsler için de daha ağır olarak geçerlidir.

Diabetik gebelerde fetal akciğer matürasyonundaki gecikme nedeniyle doğumun mümkün olduğunca terme yakın (38-40. haftalar) döneme ertelenmesi gerekir. Eskiden olduğu gibi özellikle makrozomi saptanmış vakalarda 35-36. haftalarda doğum indüksiyonu yapılması fetal mortalite ve morbiditeyi büyük oranda artırır <sup>(34)</sup>. Öte yandan geniş bir hasta grubunda yapılan çalışmada Class A1 ve A2 grubu diabetik gebelerde 40. haftadan önce ve sonra doğum yapan vakalarda kontrol grubu olarak seçilen nondiabetik kadınlara göre fetal morbidite ve mortalite açısından farklılık bulunmamıştır <sup>(35)</sup>. A1 grubunda sezaryen % 10.7 A2 grubunda ise % 22 olarak bulunmuştur. Çalışmacılar bu iki grup gestasyonel diabet vakalarında doğumun spontan başlamasını önermişlerdir. Makrozominin doğum travmaları nedeniyle fetal morbiditeyi artırması operatif doğum insidansını artırır <sup>(2,35,36)</sup>. Özellikle glisemik kontrolün yeterince sağlanmadığı vakalarda ortaya çıkan makrozomik fetuslarda sezaryen oranı % 47 civarında bulunmuştur <sup>(35)</sup>.

Gerçekten de diabet kontrolü ne kadar kötüyse sezaryen oranı da o nisbette artmaktadır. Burada en önemli faktörler fetal ağırlığın dışında, doğum indüksiyonundaki başarısızlık ve fetal distrestir. Couston tarafından önerilen protokole göre 4500 gr üzerinde ağırlığı olan fetuslar, obstetrik anamnezde omuz distosisi ve fetal distres olan gebelerin 40. haftada abdominal yoldan doğurtulması önerilmektedir <sup>(36)</sup>. Bunun dışındaki vakalarda spontan vajinal doğum önerilirken, doğum indüksiyonu gerektiren durumlarda servikal prostaglandin uygulanması seçilecek en iyi yoldur <sup>(35)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. **Kitzmilller J, Cloherty J, Younger MD, et al:** Diabetic Pregnancy and Perinatal Morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 131:560, 1978.
2. **Coustan DR, Imarah J:** Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 150:836,1985.
3. **Tamura RK, Dooley SL:** The role of ultrasonography in the management of diabetic pregnancies. *Clin obstet Gynecol* 34 (3):526,1991.
4. **Berk MA, Mimouni F, Miodovnik M, et al:** Macrosomia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Pediatrics* 83 (6): 1029, 1989.
5. **Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, et al:** Human versus animal insulin in the management of insulin-dependent Diabetes: Lack of effect on fetal growth. *Obstet Gynecol* 78:590,1991.
6. **Langer O:** Prevention of macrosomia. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 5(2):333,1991.
7. **Ayhan A, Yüce K, Bilgin T, et al:** Relation between the birth-weight and cord, maternal serum and amniotic fluid growth hormone levels. *Int J Gynecol obstet* 35(4):305,1991.
8. **Posner BI:** Insulin receptors in human and animal placental tissue. *Diabetes* 23:209,1974.
9. **Kalkhoff RK:** Impact of maternal fuels and nutritional states on fetal growth. *Diabetes* 40(Suppl 2):61,1991.
10. **Ogata ES, Paul RI, Finley SL:** Limited maternal fuel availability due to hyperinsulinemia retards fetal growth and development in the rat. *Pediatr res* 22:432,1987.
11. **Gillmer MD, Beard RW, Oakley MW, et al:** Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies. *Br Med J* 22:670,1977.
12. **Metzger BE:** Biphasic effects of maternal metabolism on fetal growth. *Diabetes* 40(Suppl 2):99,1991.
13. **Kalkhoff RK, Kandaraki E, Morrow PG, et al:** Relationship between neonatal birthweight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and in type I diabetic pregnant women. *Metabolism* 37:234, 1988.
14. **Langer O, Kozlowski S, Brustman L:** Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: A longitudinal study. *Isr J Med Sci* 27:516,1991.
15. **Langer O, Levy J, Brustman L, et al:** Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161(3):646,1989.
16. **Csakany GM, Baranyi E, Simon J, et al:** Early prediction of fetal macrosomia in diabetes mellitus. *J Perinat Med* 18:297, 1990.
17. **Freinkel N:** Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29:1023, 1980.
18. **Macfarlane MC, Tsakalagos N:** The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 6:88,1988.
19. **Menon RK, Sperling MA:** Role of insulin in the fetus. *Indian J Pediatr* 58:31, 1991.
20. **Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, et al:** Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 323 (5):309,1990.
21. **Peterson LJ, Kitzmilller JL, Peterson CM:** Randomized trial of human versus animal species insulin in diabetic pregnant women: Improved glycemic control, not fewer antibodies to insulin, influences birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 167:1325, 1992.
22. **Lindsay MK, Graves W, Klein L:** The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 173:103,1989.
23. **Langer O, anyaegbunam A, Brustman L, et al:** Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:593,1989.
24. **Combs CA, Gunderson E, Kitzmilller JL, et al:** Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15(10):1251,1992.
25. **Dornhorst A, Nicholls JS, Probst F, et al:** Calorie restriction for treatment of gestational diabetes. *Diabetes* 40(Suppl 2): 161, 1991.
26. **Constan DR:** Maternal insulin to lower the risk of fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 34(2):288, 1991.
27. **Wechter DJ, Kaufman RC, Amankwah KS, et al:** Prevention of neonatal macrosomia in gestational diabetes by the use of intensive dietary therapy and home glucose monitoring. *Am J Perinatol* 8(2): 131,1991.
28. **Chosh G, Pildes RS, Richton S, et al:** Maternal and cord serum glycosylated protein in neonatal macrosomia and correlation with birth weight. *Obstet Gynecol* 75:79,1990.
29. **Leiper JM, Small M, Talwar D, et al:** Fetal glycaemic control and neonatal complications in diabetic pregnancy. *Diabetes Res* 8(3): 143,1988.
30. **Mintz MC, London MB, Gabbe SG, et al:** Shoulder soft tissue width as a predictor of macrosomia in diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 6(2):240, 1989.
31. **Landon MB, Mints MC, Gabbe SG:** Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: Predictor of the large for gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 160:115,1989.
32. **Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL:** Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 161(5):1137,1989.
33. **Bochner CJ, Medearis AL, Williams J, et al:** Early third trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Gynecol* 157:703,1987.
34. **Oats JN:** Obstetrical management of patients with diabetes in pregnancy. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 5(2):395, 1991.
35. **Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al:** Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks gestation. *Am J Perinatol* 9(5-6):484,1982.
36. **Coustan DR:** Delivery timing mode and management, m Reece EA&Coustan DR (eds) *Diabetes Mellitus in Pregnancy: Principles and Practices* p.525. New York: Churchill Livingstone.