

مقایسه غلظت انسولین، پپتید C و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ مادری و جنینی در زنان باردار سالم و مبتلا به دیابت بارداری و ارتباط آن ها با وزن تولد نوزاد

دکتر نگین رضواند^{۱*}، دکتر اسد ویسی رایگانی^۲، دکتر فیروزه ویسی^۱، دکتر مریم زنگنه^۱، دکتر فرزانه درویش زاده^۳، دکتر حسین بنی عامریان^۲

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات حاملگی های پرخطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. استاد گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۲۵

خلاصه

مقدمه: غلظت سرمی انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین و پپتید C بر رشد و نمو جنین تأثیر دارد. با توجه به مکانیسم‌های پیچیده کنترل رشد جنین، مطالعات متعددی در جهت شناخت عوامل مؤثر بر آن انجام شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه غلظت سرمی انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ و پپتید C در سرم مادر و جنین در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری و سالم و بررسی ارتباط آن ها با وزن نوزاد انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی تحلیلی در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ بر روی ۸۵ زن باردار سالم و مبتلا به دیابت بارداری که جهت زایمان به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه مراجعه کرده بودند، انجام شد. نمونه خون وریدی از مادران در حالت ناشتا و نمونه خون بند ناف نوزاد بلافاصله پس از تولد گرفته شد. جهت اندازه‌گیری قند خون، IGF-1، انسولین و پپتید C، نمونه‌ها پس از جمع‌آوری به آزمایشگاه فرستاده شدند. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون‌های آماری تی مستقل و یو-من-ویتنی و ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میزان سطح سرمی IGF-1 مادر و نوزاد در گروه دیابتی با وزن هنگام تولد نوزاد ارتباط معناداری داشت ($p=0/028$, $p=0/043$) ولی سایر پارامترهای اندازه‌گیری شده در گروه سالم و مادران دیابتی با وزن هنگام تولد نوزاد ارتباط معناداری نداشتند.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی IGF-1 در مادران با دیابت بارداری و نوزاد آنها با وزن هنگام تولد نوزاد ارتباط مستقیم دارد.

کلمات کلیدی: انسولین، پپتید C، دیابت بارداری، فاکتور رشد شبه انسولین ۱، وزن نوزاد

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نگین رضواند؛ مرکز تحقیقات حاملگی های پرخطر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۱۰، پست الکترونیک: rezavand@kums.ac.ir

مقدمه

مکانیسم‌های کنترل رشد جنین انسان، بسیار پیچیده و با وجود انجام مطالعات فراوان در زمینه شناخت آن، هنوز درک مناسبی از آن به دست نیامده است. این مکانیسم‌ها شامل مکانیسم‌های مادری، جفتی و جنینی می‌باشد (۱، ۲). انسولین، یک تنظیم‌کننده متابولیسم گلوکز و عامل ضروری برای رشد سریع بافت‌های در حال رشد پستانداران از جمله بافت‌های جنین انسان می‌باشد (۳، ۴).

فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-I)^۱، پپتید میتوژنی می‌باشد که با ساختاری مشابه انسولین، طیف مشابهی از فعالیت‌های بیولوژیکی انسولین را داراست؛ بدین معنا که دارای فعالیت آنابولیک حاد و اثرات پیش‌برنده در رشد طولانی مدت سلول‌ها دارد و همچنین به نظر می‌رسد که این فاکتور، نقش مهمی در رشد بعد از تولد داشته باشد (۵، ۶). مطالعات نشان داده‌اند که گیرنده‌های IGF در بسیاری از بافت‌های جنین وجود دارند و بافت‌های مختلف جنینی به IGF پاسخ می‌دهند و یا در تولید آن نقش دارند (۷). علاوه بر این برخی مطالعات نشان داده‌اند که غلظت IGF در خون بند ناف جنین با اندازه نوزاد در هنگام تولد ارتباط دارد (۱۰-۷). این مشاهدات نشان می‌دهد که IGF می‌تواند نقش مهمی در رشد و نمو جنین ایفا کند. از آنجایی که IGF مادر قادر به عبور از سد خونی-جفتی نمی‌باشد (۶)، IGF جنین باید توسط واحد جنینی-جفتی تولید شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطوح افزایش یافته IGF-I مادران مبتلا به دیابت بارداری، با ماکروزومی نوزاد ارتباط مستقیمی دارد (۱۱، ۱۲). در مقابل، سطح سرمی کاهش یافته IGF-I مادر، محدودیت رشد جنین را به دنبال دارد (۹، ۱۰). علی‌رغم اینکه به نظر می‌رسد که غلظت سرمی انسولین و IGF-I در سرم مادر و جنین در زنان مبتلا به دیابت بارداری بالاتر از سطوح سرمی آن‌ها در زنان باردار سالم باشد و نتایج آن در رشد و نمو جنینی تظاهر یابد، اما در مطالعات انجام گرفته، نتایج متضادی حاصل شده است؛ به گونه‌ای که در برخی مطالعات، غلظت سرمی انسولین و IGF-I در

زنان باردار دیابتی و نوزادان آن‌ها بالاتر و در برخی دیگر همسان با زنان باردار سالم بود (۱۰، ۱۳، ۱۴). با توجه به تضادهای موجود در مطالعات انجام شده، مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه غلظت سرمی انسولین، پپتید C و IGF-I در سرم مادر و بند ناف جنین زنان مبتلا به دیابت بارداری و زنان باردار سالم و بررسی ارتباط آن‌ها با وزن هنگام تولد نوزاد انجام شد. لازم به ذکر است که تاکنون در هیچ مطالعه‌ای، غلظت عوامل مورد بررسی در این مطالعه به صورت همزمان در سرم مادر و سرم بندناف جنین مورد بررسی قرار نگرفته بود و بررسی همزمان این فاکتورها در مادران سالم و دیابتیک می‌توانست ما را به شناخت بهتری در زمینه مکانیسم‌های تأثیرگذار در دیابت بارداری و نیز رشد نوزادان سوق دهد.

روش کار

این مطالعه مقطعی تحلیلی در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ بر روی ۸۵ زن باردار سالم و مبتلا به دیابت بارداری که جهت زایمان به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه مراجعه کرده بودند، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه در هر دو گروه شامل: بارداری تک‌قلویی، سن بارداری بین ۳۷-۴۲ هفته، رضایت بیمار و عدم وجود سابقه بیماری سیستمیک، بیماری عفونی و اختلالات انعقادی و برای گروه دیابتی علاوه بر معیارهای فوق‌الذکر، وجود دیابت بارداری بود. معیارهای اثبات دیابت بارداری شامل: عدم وجود سابقه دیابت قبل از بارداری، طبیعی بودن آزمایش^۲ FBS در ابتدای بارداری و FBS بالاتر از ۱۰۵ در نیمه بارداری و مختل بودن تست‌های^۳ GCT و^۴ GTT بود که اطلاعات فوق‌الذکر از پرونده دوران بارداری بیمار استخراج شد. در دو گروه همسان سازی از نظر سن مادر، سن بارداری و پاریتی انجام شد.

از مادران هر دو گروه پس از ۸ ساعت ناشتا، نمونه خون وریدی قبل از زایمان گرفته شد و پس از زایمان، نمونه خون وریدی نافی نوزاد گرفته شد. تمام نمونه‌ها به

^۲ fasting blood sugar

^۳ glucose challenge test

^۴ glucose tolerance test

^۱ Insulin-like growth factor 1

پیرسون استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

با توجه به معیارهای ورود به مطالعه، ۸۵ بیمار با دیابت بارداری و سالم وارد مطالعه شدند که ۷ نفر از آنها به دلیل غیر قابل آنالیز بودن نمونه های مادری یا نوزادی از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۷۸ بیمار (۳۹ بیمار با دیابت بارداری و ۳۸ نفر سالم) مورد مطالعه قرار گرفتند (جدول ۱). پس از اندازه گیری سطح IGF1، قند خون (BS)، انسولین و پپتید C در نمونه های مادری و نوزادی بین دو گروه دیابت بارداری و غیر دیابتی مقایسه شد (جدول ۱، ۲).

آزمایشگاه بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی ارسال شد. غلظت انسولین، پپتید C و IGF1 در افراد به روش ELISA با دستگاه Sat.fax 2100 اندازه گیری شد. وزن نوزادان نیز در هنگام تولد اندازه گیری شد تا ارتباط آن با سطح انسولین، پپتید C و IGF1 مادری و جنینی مورد ارزیابی قرار گیرد. لازم به ذکر است پپتید C، نمایانگر اثر انسولین درون زاد می باشد. با توجه به این که بیماران مطالعه حاضر دیابتی بودند و با انسولین درمان می شدند، پپتید C در مطالعه حاضر به عنوان عاملی که معرف عملکرد انسولین درون زاد می باشد، اندازه گیری شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون های آماری تی مستقل و یو من ویتنی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی ارتباط بین پارامترهای مورد مطالعه از ضریب همبستگی

جدول ۱- مقایسه اطلاعات فردی، سطح سرمی قند خون، IGF1 و پپتید C و انسولین در سرم خون مادر در دو گروه مورد مطالعه

مشخصات فردی	گروه	گروه دیابتیک (۳۹ نفر)	گروه شاهد (۳۸ نفر)	سطح معنی داری
سن	۲۹/۵±۵	۲۸/۵±۵	۰/۳۸۲	
تعداد بارداری	۱/۸±۰/۸	۱/۷±۱	۰/۷۹۶	
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۶±۳/۹	۲۴±۳	۰/۰۰۱	
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	۱۱۴±۷	۱۱۳±۶	۰/۲۶۱	
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	۷۰±۸	۶۸±۷	۰/۳	
سزارین	٪۵۹	٪۵۰	۰/۴۲۹	
قند خون	۱۰۳±۱۹	۸۴±۱۰	<۰/۰۰۰۱	
فاکتور رشد شبه انسولین ۱	۲۰۱±۶۲/۲	۱۷۵/۸±۸۰	۰/۱۳۰	
پپتید C	۰/۸۱±۰/۸۶	۰/۵۱±۰/۰۵۱	۰/۰۷۹	
انسولین	۸/۴±۵/۸	۷/۱±۵/۵	۰/۳۴۲	

جدول ۲- مقایسه سطح IGF1، BS، پپتید C، انسولین و وزن موقع تولد در نوزادان دو گروه

مشخصات فردی	گروه	گروه دیابتیک	گروه شاهد	سطح معنی داری
قند خون	۶۰±۲۱	۶۳±۱۹	۰/۶۲۳	
فاکتور رشد شبه انسولین ۱	۱۱۳±۳۲	۷۹±۳۹	۰/۲۶۵	
پپتید C	۰/۳۷±۰/۰۵	۰/۳۱±۰/۰۶۳	۰/۶۴۴	
انسولین	۵/۴±۳/۵	۵/۲±۳/۶	۰/۷۹۹	
وزن	۳/۶۵۳±۰/۳۶	۳/۲۸۰±۰/۲۹۱	<۰/۰۰۰۱	

گروه غیر دیابتی (۸۴±۱۰) بود ($p < ۰/۰۰۰۱$). همچنین شاخص توده بدنی مادران با دیابت بارداری به صورت

در بین فاکتورهای اندازه گیری شده، قند خون مادری در گروه دیابتی (۱۰۳±۱۹) به صورت معنی داری بالاتر از

معنی داری بالاتر از گروه سالم بود ($p < 0/0001$). اما IGF1 ($p = 0/130$)، انسولین ($p = 0/342$) و پپتید C ($p = 0/049$) مادری در گروه دیابت بارداری بالاتر از گروه سالم بود ولی اختلاف معنی داری نداشت.

در گروه نوزادان نیز فقط وزن هنگام تولد نوزادان مادران دیابتی به صورت معنی داری بالاتر از گروه سالم بود ($p < 0/0001$)، ولی سایر یافته‌ها مانند IGF1 ($p = 0/265$)، BS ($p = 0/623$)، پپتید C ($p = 0/644$) و انسولین ($p = 0/799$) در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

در گروه دیابت بارداری، IGF1 مادری ($p = 0/028$) و نوزادی ($p = 0/043$)، ارتباط معنی داری با وزن هنگام

تولد نوزاد داشت، ولی سایر پارامترهای اندازه‌گیری شده مانند قندخون ($p = 0/381$)، انسولین ($p = 0/469$) و پپتید C مادری ($p = 0/224$) و همچنین پپتید C ($p = 0/105$) و انسولین نوزادی ($p = 0/271$) ارتباط معنی داری با وزن هنگام تولد نداشت. البته برخی معیارها مانند پپتید C مادری و نوزادی در گروه دیابتی تا حدی با وزن جنین هنگام تولد ارتباط داشت ولی از نظر آماری معنی دار نبود ($p = 0/105$ ، $p = 0/224$). گروه سالم نیز هیچ کدام از پارامترهای مورد بررسی مادری و جنینی با وزن هنگام تولد نوزاد ارتباط معنی داری نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳- بررسی رابطه یافته‌های آزمایشگاهی مادری و جنینی با وزن موقع تولد نوزاد در مادران دیابتی و سالم

گروه	گروه نوزادان مادران دیابتی		گروه نوزادان مادران سالم		یافته‌های آزمایشگاهی
	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	ضریب همبستگی	سطح معنی داری	
قند خون مادر	۰/۱۳۷	۰/۴۱۴	۰/۱۴۴	۰/۳۸۱	
IGF1 مادر	۰/۱۷۳	۰/۳۰۰	۰/۳۵۲	۰/۰۲۸	
پپتید C مادر	۰/۱۸۷	۰/۱۶۰	۰/۱۹۹	۰/۲۲۴	
انسولین مادر	۰/۱۵۰	۰/۳۶۹	۰/۱۱۹	۰/۴۶۹	
قند خون نوزاد	۰/۰۳۷	۰/۸۲۷	۰/۰۱۱	۰/۹۴۸	
IGF1 نوزاد	۰/۰۶۲	۰/۷۱۲	۰/۲۰۱	۰/۰۴۳	
پپتید C نوزاد	۰/۰۳۳	۰/۸۴۶	۰/۲۶۴	۰/۱۰۵	
انسولین نوزاد	۰/۲۷۰	۰/۱۰۲	۰/۱۸۱	۰/۲۷۱	

بحث

مکانیسم دقیق ماکروزمی نوزادان در هنگام تولد در مادران با دیابت بارداری یا دارای دیابت نوع ۲، همچنان به عنوان یک مشکل حل نشده بالینی باقی مانده است. در حالی که هیپر انسولینمیا را تاکنون مهم ترین عامل در رشد بیش از حد طبیعی جنین در زنان باردار دچار هیپرگلیسمی می شناختند. یکی از عوامل فیزیولوژیک در رشد جنین، IGF-1 می باشد که به طور عمده توسط کبد و سایر بافت های بدن سنتز می شود و اثر خود را به صورت اتوکراین و پاراکراین بر روی بافت های مختلف می گذارد.

در مطالعه حاضر IGF-1 در مادران با دیابت بارداری و نوزادان آنها، ارتباط مستقیمی با وزن هنگام تولد نوزاد داشت. مطالعات انجام گرفته در زمینه بررسی غلظت

سرمی انسولین، پپتید C و IGF-1 در سرم مادر و جنین، نتایج متناقضی را نشان داده اند؛ به گونه ای که در برخی مطالعات، در زنان باردار دیابتی و نوزادان آنها بالاتر و در ارتباط با وزن هنگام تولد نوزاد و در برخی دیگر همسان با زنان باردار سالم و بدون ارتباط با وزن هنگام تولد نوزاد بود (۹-۲۳). شواهدی وجود دارد که افزایش اندکی در غلظت IGF-1 در زنان باردار دیابتی همراه با افزایش انسولین در این مادران وجود دارد ولی چنین رابطه معنی داری در زنان باردار سالم مشاهده نشده است. به طور کلی افزایش سطح سرمی IGF-1 در زنان باردار دیابتی، یک قسمت از مکانیسم ماکروزمی جنین در هنگام تولد در زنان باردار دیابتی می باشد. نتایج مطالعه ویزنیتزر و همکاران (۲۰۰۰) و ماتوژک و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که سطح سرمی

جنین مادران دارای دیابت دوران بارداری و یا دیابتی مشاهده شده که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر که یک رابطه مثبت معنی داری بین سطح سرمی IGF-1 در خون بند ناف نوزادان مادران دارای دیابت دوران بارداری و یا دیابتی با وزن نوزادان آنها در هنگام تولد یافت شد مطابقت دارد (۲۱-۲۳). در تمامی جمعیت های مورد مطالعه، ماکروزومی نوزادان در هنگام تولد در مادران دارای دیابت دوران بارداری و یا دیابتی گزارش شده است. در مطالعات کوهورت نشان داده شده است که سطح سرمی انسولین، IGF-1 و IGF-1 به طور مستقل در ارتباط با وزن نوزادان در هنگام تولد می باشند و با وجودی که سطح سرمی انسولین IGF-1 و IGF-1 در مادران دارای دیابت دوران بارداری و یا دیابتی در دوران بارداری تحت کنترل دقیق قرار گرفته، باز هم ماکروزومی نوزادان این مادران در هنگام تولد دیده شده است.

با وجودی که مطالعه حاضر دارای محدودیت های مانند اندازه گیری انسولین، IGF-1 و پپتید C فقط در هنگام تولد نوزاد بوده بنابراین نقش سایر هورمون ها و فاکتورهای ژنتیکی که بر روی رشد و وزن نوزادان در زمان تولد نقش دارند مورد مطالعه قرار نگرفته و پوشیده مانده است. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می دهد که سطح سرمی IGF-1 یک اثر پیشگویی کننده بر روی وزن نوزادان مادران دارای دیابت دوران بارداری و یا دیابتی در هنگام تولد را در جمعیت مورد مطالعه در شهر کرمانشاه را نشان می دهد.

نتیجه گیری

بین سطح سرمی IGF1 مادران دیابتی و وزن نوزاد ارتباط مستقیم وجود دارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام مادران بارداری که با رضایت در این طرح شرکت کردند و همچنین از همکاران بخش لیبر و زایمان بیمارستان امام رضا تشکر و قدردانی می شود.

IGF-1 در خون بند ناف نوزادان در مادران دیابتی نسبت به گروه کنترل بیشتر است (۱۲، ۲۱). در حالی که در مطالعات لئو و همکاران (۲۰۱۲)، مارتینز و همکاران (۲۰۰۶) و گابریل و همکار (۲۰۰۹)، با وجودی که سطح سرمی IGF-1 در خون بند ناف نوزادان در مادران دیابتی نسبت به گروه کنترل بیشتر بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (۵، ۱۰، ۱۸). در مطالعه حاضر علی رغم اینکه سطح سرمی IGF-1 در خون بند ناف نوزادان مادران دیابتی حدود ۴۳٪ بیشتر از خون بند ناف نوزادان مادران باردار سالم در هنگام تولد بود، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. فرضیه ای وجود دارد که سطح سرمی IGF-1 به وسیله سطح سرمی گلوکز و انسولین کنترل می شود، اما یک پارادکس در این زمینه وجود دارد. علی رغم اینکه سطح سرمی انسولین در خون بند ناف نوزادان مادران دیابتی در هنگام تولد به طور معنی داری بیشتر از خون بند ناف نوزادان مادران باردار سالم است، مادران دیابتی و جنین آنها در معرض میزان بالای قند خون (پاتولوژیک) هستند، اما غلظت IGF-1 در آنها به طور بارزی افزایش پیدا نمی کند. یکی از مکانیسم های پیشنهاد شده در مورد این پارادکس، پروتئین حمل کننده IGF-1 (IGFBP-1)¹ می باشد. برخی مطالعات انجام شده نشان داده اند که سطح سرمی IGF-1 به طور معنی داری کاهش پیدا می کند، اما در برخی مطالعات این کاهش مشاهده نشد. کاهش سطح سرمی IGF-1 در خون جنین مادران دیابتی ممکن است باعث افزایش اثر IGF-1 شود (۱، ۳، ۸). با وجود اینکه تفاوت معنی داری بین سطح سرمی در خون بند ناف نوزادان مادران دیابتی در هنگام تولد و گروه کنترل مشاهده نشد، اما باعث رشد بیش از حد طبیعی جنین مادران دیابتی به صورت ماکروزومی شد. انسولین و IGF-1 هر دو دارای اثرات بالقوه آنابولیک در رحم می باشند و از اجزای کلیدی در متابولیسم، کنترل و انتقال مواد مغذی از مادر باردار به جنین بوده و در رشد و نمو جنین مشارکت فعال دارند. به هر حال افزایش اثر IGF-1 بر روی رشد و نمو

¹ insulin like growth factor banding protein-1

1. Qiu C, Vadachkoria S, Meryman L, Frederick IO, Williams MA. Maternal plasma concentrations of IGF-1, IGFBP-1, and C-peptide in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Nov;193(5):1691-7.
2. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Delprato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003 Jul-Aug;19(4):259-70.
3. Lindsay RS, Westgate JA, Beattie J, Pattison NS, Gamble G, Mildenhall LF, et al. Inverse changes in fetal Insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-1 in association with higher birth weight in maternal diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 Mar;66(3):322-8.
4. Arend N, Johnston L, Hokken-Koelega A, van Duijn C, de Ridder M, Savage M, et al. Polymorphism in the IGF-1 gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jun;87(6):2720.
5. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Audibert F, Girard I, Shatenstein B, et al. Maternal and fetal IGF-1 and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 May;97(5):1720-8.
6. Czeszynska M, Janus D, Pankiewicz E, Konefal H, Hantyszyn G. Gestational diabetes: cord blood insulin, IGF-1 and IGF-II levels in relation to anthropometric parameters of neonates born as aga or LGA. *Pediatr Res* 2005;87:367.
7. Jiang H, Xun P, Luo G, Wang Q, Cai Y, Zhang Y, et al. Levels of insulin-like growth factors and their receptors in placenta in relation to macrosomia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2009;18(2):171-8.
8. Lauszus.F,Kiebe.J,Flyvbjerg.A,Increased serum IGF1 during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy,*Diabetes*,2003,52(3),pp:852-6
9. Akcakus M, Koklu E, Kurtoglu S, Kula M, Koklu SS. The relationship among intrauterine growth, insulin like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-3, and bone mineral status in newborn infants. *Am J Perinatol* 2006 Nov;23(8):473-80.
10. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Mendez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Arch Med Res* 2006 May;37(4):490-4.
11. Jaksić J, Mikulandra F, Perisa M, Miletić T, Dubovecak Z, Skugor D, et al. Effect of insulin and insulin-like growth factor I on fetal macrosomia in healthy women. *Coll Antropol* 2001 Dec;25(2):535-43.
12. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece E, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000 Nov;96(5):707-13.
13. Di Biase N, Napoli A, Caiola S, Buongiorno AM, Maroccia E, Sabbatini A, et al. IGF-1 levels in diabetic pregnant women and their infants. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33(3):379-82.
14. Susa JB, Widness JA, Hintz R, Liu F, Sehgal P, Schwartz R, Somatomedins and insulin in diabetic pregnancies: effects on fetal macrosomia in the human and rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Jun;58(6):1099-105.
15. Lauszus.F,The clinical significance of IGF1 in maternal serum during pregnancy in type1 diabetes,*curr diabetes rev*,2007,3(3),pp:194-7
16. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA, C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul;169(1):89-97.
17. Fuglsang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insulin-like growth factor I and -II, and insulin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 Oct;88(10):4355-61.
18. Martos-Moreno GÁ, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez-Biarge M, et al. Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur Endocrinol* 2009 Sep;161(3):381-9.
19. Roth S, Abernathy MP, Lee WH, Pratt L, Denne S, Golichowski A, et al. Insulin-like growth factors I and II peptide and messenger RNA levels in macrosomic infants of diabetic pregnancies. *J Soc Gynecol Investig* 1996 Mar;3(2):78-84.
20. Wiznitzer A, Recce EA, Homko C, Furman B, Mazor M, Levy J. Insulin-like growth factors their binding proteins, and fetal macrosomia in offspring of nondiabetic pregnant women. *Am J Perinatol* 1998 Jan;15(1):23-8.
21. Matuszek B, Lenart-Lipinska M, Burska A, Paszkowski T, Smolen A, Nowakowski A, Increased serum insulin-like growth factor-1 levels in women with gestational diabetes. *Adv Med Sic* 2011;56(2):200-6.
22. Tisi DK, Burns DH, Luskey GW, Koski KG. Fetal exposure to altered amniotic fluid glucose, insulin, and insulin-like growth factor-binding protein 1 occurs before screening for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011 Jan;34(1):139-44.
23. Higgins M, Mc Auliffe F. A review of maternal and fetal growth factors in diabetic pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2010 Mar;6(2):116-25.