

50-gr Glukoz Yarama Testi Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Testi Olabilir mi?

Ayşe KAFKASLI, Aysun KARABULUT, Gönül KAZEZOĞLU, Nalan KULAK, Muzaffer KOÇAK, Saim YOLOĞLU
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - MALATYA

ÖZET

50-gr GLUKOZ TARAMA TESTİ GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS TANI TESTİ OLABİLİR Mİ?

Amaç: 50 gr glukozyüklemesi testi yüksek, 100 gr oral glukoz tolerans testi normal olan gebelerde glukozintoleransını araştırmak.

Yöntem: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran gebeler, gebeliğin 24-28. haftaları arasında yapılan 50 gr glukoz yüklemesi ve 100gr. oral glukoztolerans testi sonucu, Tip-2 diabetes mellitus tanısı ve yenidoğan ağırlığı kriter alınarak 5 çalışma grubu oluşturuldu. Grup 1 (n:6) gestasyonel diabetes mellitus, Grup 2 (n:8) Tip-2 diabetes mellitus, Grup 3 (n:10) 50 gr glukozyüklemesi testi yüksek, 100 gr oral glukoz tolerans testi normal, Grup 4 (n:8) kontrol grubu (50 gr glukoz yüklemesi testi normal ve yenidoğanları gebelik haftasına göre normal ağırlıkta olan gebeler) ve Grup 5 (n:8) 50 gr glukoz yüklemesi testi normal makrozomik yenidoğanı olan gebelerden oluştu. Çalışmaya alınan grupların maternal ve kordon kan örneklerinde glukoz intoleransını araştırmak amacıyla IGF-I, II ve IGFBP 1,2,3 düzeyleri ölçüldü. IGF I, II ve IGFBP-1,3 ölçümleri IRMA (Immuno-radiometric Assay), IGFBP-2 ölçümleri ise RIA (Radioimmunoassay) yöntemleri kullanılarak yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde One-way ANNOVA karşılaştırma ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı.

Sonuç: IGF-II ve IGFBP-1,3 düzeyleri 4 grupta da kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılıkta yüksek bulundu. ($p<0.000$, $p<0.000$, $p<0.05$). IGF-I ve IGFBP-2 düzeyi makrozomik yenidoğanı olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılıkta yüksekti ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, Glukoz yüklemesi testi.

SUMMARY

IS GLUCOSE CHALLENGE TEST ENOUGH FOR THE DIAGNOSIS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS?

Objective: The aim of this study is to evaluate the carbohydrate metabolism in pregnant with abnormal glucose challenge, but normal 100 g-3-hour oral glucose tolerance test.

Methods: Pregnants who were delivered at İnönü University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology and meet the criteria included the study. Group 1 (n:6) gestational diabetes mellitus, Group 2 (n:8) Type 1 diabetes mellitus, Group 3 (n:10) serum glucose levels were 140mg/dl £ after glucose challenge test, but normal 100 g-oral glucose tolerance test, Group 4 (n:8) pregnant with normal glucose challenge test and have appropriate-for-gestational-age neonate as control group, Group 5(n:8) pregnant with normal glucose challenge test and have macrosomic neonate were included the study. Maternal blood was collected to evaluate the carbohydrate metabolism by comparing the IGF-I,II and IGFBP-1,2,3 levels. IGF I-II and IGFBP1,2,3 measurements were done by RIA and IRMA technics respectively. One-way ANOVA test was used for group comparison and Spearman correlation test was used for correlation between groups. $P<0.05$ was required for statistical significance.

Results: IGF-1, IGF-II and IGFBP-1,3 levels were high in 4 groups compared to control group and statistically significant in IGF-II and IGFBP-1,3 levels ($p<0.000$, $p<0.000$, $p<0.05$). IGF-I and IGFBP-2 levels were significantly high in macrosomic neonate group compared to other 4 groups ($p<0.001$).

Key words: Gestational diabetes, Glucose challenge test.

Yazışma Adresi: Ayşe Kafkash, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi, Malatya e-mail: ayse_2002@yahoo.com

* Bu makale XIX European Congress of Perinatal Medicine'de (14-16 Ekim 2004, Atina, Yunanistan) Poster olarak kabul edilmiştir.

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), tanısı ilk kez gebelik sırasında konulan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Tip 2 diabete benzer biçimde gestasyonel diabette de artmış periferik insülin direnci, hepatik glukoz üretiminde bozukluk ve pankreasın β hücrelerinden insülin salgısının azalması klinik tabloya neden olan patofizyolojik mekanizmalardır. Plasenta kaynaklı progesteron, human plasental laktojen, prolaktin ve kortizol insülin direncini artırarak glukoz intoleransının gebelikte aşikar hale gelmesini sağlarlar. Gestasyonel diabetes mellitus tüm gebeliklerin %0.6-15'inde saptanır (1,2). Görülme sıklığı ırk ve bölgelere göre farklılık gösterir, Latin Amerika ve Uzak Doğu'da Batı'dan daha fazla görülür (3). En önemli komplikasyonu makrozomik bebek doğumuna neden olmasıdır. Gestasyonel diabetes mellituslu gebelerin %50-60'ı ileride Tip 2 diabetes tanısı alacaktır (4).

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı 1 veya 2 basamaklı testlerle konur. Bir basamaklı yaklaşımda 75 gram glukoz ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapılır. İki basamaklı yaklaşımda ise; 50 gram glukoz yükleme testi yüksek olanlarda yapılan 100 g-3 saatlik oral glukoz tolerans testi'nde (OGTT) en az 2 kan şekeri değerinin yüksek bulunması ile tanı konur. Gebeliğin 24-28 haftaları arasında yapılan 50 g glukoz yükleme testi sonucu yüksek saptanan gebeler OGTT adaylarıdır. Tarama testlerinin hangi gebe grubuna yapılması gerektiği halen tartışmalıdır. Amerikan Diabetes Birliği (American Diabetes Association, ADA) riskli gebelerin taranmasını önerirken, Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Birliği (American College of Obstetrician and Gynecologist, ACOG) tüm gebelerin taranması gerektiğini savunmaktadır (1,5).

Gestasyonel diabetes mellitus'un tanısı, makrozomik bebek doğumunu önlemek, tanı koyulan gebelerde gelecekte ortaya çıkacak Tip 2 diabetes riskini azaltmaya yönelik tedbir alınmasını sağlamak açısından önemlidir. Bu amaçla tanıyı takiben diyet ile kan glukoz düzeyi kontrol edilemez ise antidiabetik tedavi başlanır (6).

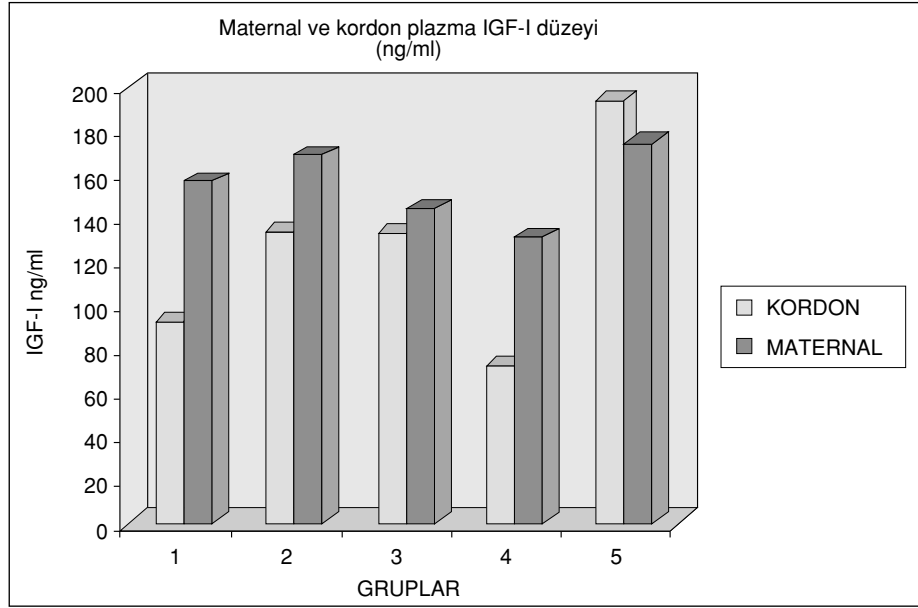
Elli gram glukoz yükleme testinde 135 mg/dl veya 140 mg/dl eşik değerler olarak kabul edilmiştir. Bu değerlerin üzerindeki kan glukoz düzeyleri 50 gram glukoz yükleme testinin yüksek olduğunu gösterir ve kesin tanı için 100 g-3 saatlik oral glukoz tarama testi yapılır. Ancak 50 gram glukoz yükleme testinin yüksek, 100 g-3 saatlik OGTT normal saptanan gebeler aralıklı yapılan açlık ve tokluk kan şekeri ölçümleri ile takip edilmekte, tedavi önerilmemektedir. Bu grup gebelerde karbonhidrat metabolizma bozukluğu olup olmadığı halen ortaya konmamıştır (1).

IGF sistemi diabetes gelişimi ve ilerlemesinde etkilidir. IGF ve IGFBP'ler hücre büyümesi, proliferasyonu, transformasyonu ve apoptosizi ile ilgilidirler (7). IGF-I, II ve IGFBP 1,2,3 maternal serum düzeyleri ile Tip 2 ve GDM arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalarda maternal plazma IGF-II ve IGFBP-3 düzeyleri, Tip-1, Tip-2 ve GDM'lu gebelerde karbonhidrat metabolizması normal olan gebelere oranla yüksek bulunmuştur (8-11). IGF-I için farklı sonuçlar bildirilmekte, çalışmaların bir kısmı IGF-I'in Tip-1,2 ve GDM'lu gebelerde azaldığını, bir kısmı ise arttığını ileri sürmektedir (12,13).

Bu çalışmanın amacı; 50 gram glukoz yükleme testinin yüksek, 100 g-3 saatlik OGTT'nin normal olduğu gebelerde IGF-I, IGF-II ve IGFBP-1,2,3 düzeylerini saptamak ve bu düzeyleri Tip 2 diabetik gebeler ve GDM'lu gebeler ile karşılaştırarak glukoz intoleransı varlığını ortaya koymaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Gebelik Polikliniği'ne başvuran gebeler arasından belirlenen kriterlere uygun olanlar 5 gruba ayrılarak alındı. Bu gruplar; Grup 1 (n:6) gestasyonel diabetes mellitus (GDM), Grup 2 (n:8) Tip 2 diabetes mellitus (Tip 2 DM), Grup 3 (n:10) 50 g glukoz yükleme testi yüksek, 100 g oral glukoz



Resim 1: Maternal ve kordon plazma IGF-I düzeyleri ng/ml

tolerans testi normal (AGYT) Grup 4 (n:8) kontrol grubu (50 g glukoz yükleme testi normal ve yenidoğanları gebelik haftasına göre normal ağırlıkta olan gebeler, KG) ve Grup 5 (n: 8) 50 g glukoz yükleme testi normal makrozomik yenidoğanı olan gebelerden (MG) oluştu. Çoğul gebelikler, diabet dışında sistemik hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldılar.

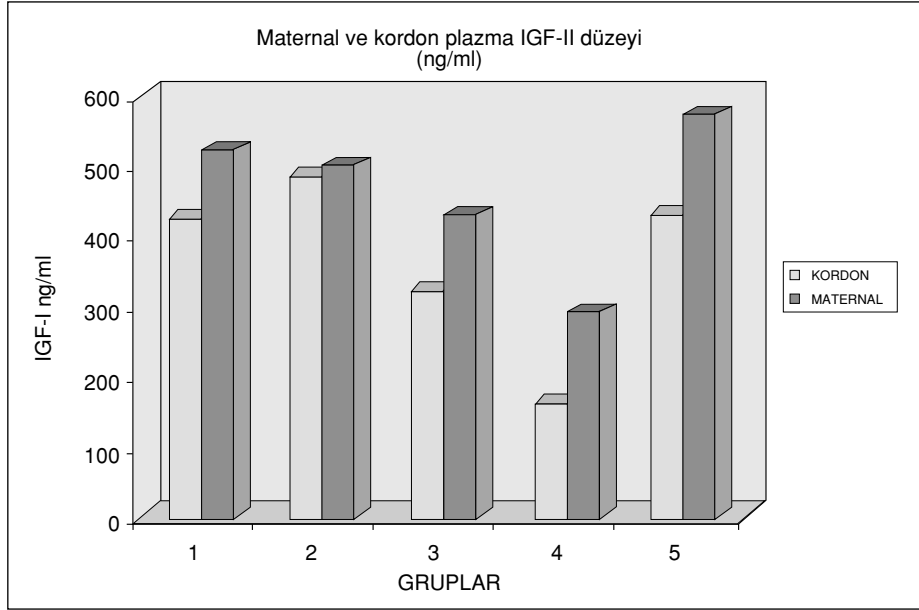
GDM tanısı, 100 g-3 saat-OGTT sonucu en az 2 kan şekeri değeri Carpenter/Coustan kriterlerine göre (Açlık-95, 1.st-180, 2.st-155, 3.st-140 mg/dl) yüksek saptanması ile kondu (14). OGTT öncesi 24-28. gebelik haftaları arası 50 g-glukoz ile tarama testi yapıldı ve test eşik değeri ≥ 140 mg/dl kabul edildi. GYT sonucu 200 mg/dl ve

üzerinde saptanan gebelere GDM tanısı OGTT yapılmaksızın kondu.

Çalışmaya alınan tüm gruplardan maternal kan vajinal doğum veya sezaryenden, kordon kanı ise kordon kesildikten hemen sonra heparinli tüplere alındı. Heparinize kanlar 10 dakika süre ile 3000 devirde santrifuj edilerek plazmaları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -70°C 'de dondurularak saklandı. IGF-I, II ve IGFBP 1,3 düzeyleri Immunoradiometrik Assay (IRMA) yöntemi ile IGFBP 2 ise Radioimmün Assay (RIA) yöntemi ile (Diagnostic System Laboratories, Inc. Webster, TX, DSL) firmasının kitleri kullanılarak ölçüldü. Tüm tüpler gama sayıcıda 1 dakika sayıldı. Sonuçlar IRMA veya RIA data analiz programında hesaplandı. Intra-interassay coefficient var-

Tablo 1. Olguların demografik ve yenidoğan özellikleri

	GDM (n=6)	Tip-II (n=8)	AGTT (n=10)	Kontrol (n=8)	Makrozomi (n=8)
Maternal Yaş (y)	28.5±3.5	33.8±2.6*	28.6±4.1	28.1±5.1	29.2±6.7
Gebelik Yaşı (hf)	38.4±0.8	36.8±2.2	37.8±0.4	36.9±3.5	39.1±1.4
Gebelik Öncesi	24.1±1.2	27.4±3.3*	24.3±3.4	25.0±3.9	25.5±3.1
Gebelik Sonrası/BMT	28.8±2.7	31.7±4.5*	29.5±1.8	29.8±3.3	30.8±2.4
Doğum ağırlığı (g)	3440±69	3935±64*	3683±32	2811±69	4180±18
Apgar 1	7.2±1.2	7.5±0.7	8±0.6	7.8 ± 0.9	7.5±1.0
Apgar 5	8.9±0.9	9.1±0.6	9.6±0.5	9.6±0.6	9.4±0.6
Gravida	2.6±1.1	5.1±2.4	2.5±0.5	3.1±2.3	2.6±1.5
Parite	1.1±0.9	4±2.4	1.1±0.7	0.7±0.8	1.5±1.3



Resim 2: Maternal ve kordon plazma IGF-II düzeyleri ng/ml

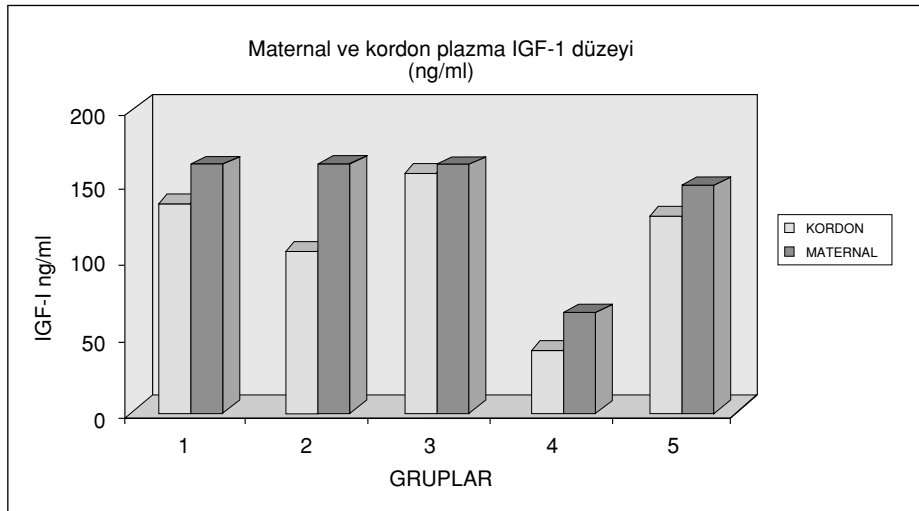
yansları RIA ve IRMA için sırası ile %5 ve %10'un altında idi.

Gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası ağırlıkları dikkate alınarak vücut kitle indeksleri (BMI) vücut ağırlığının, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi formülü (kg/m^2) kullanılarak hesaplandı. Gebelik sonrası vücut ağırlıkları hastalar doğumdan 24 saat sonra tartılarak saptandı. Tüm Tip-2 diabeti olan gebeler böbrek fonksiyonları ve kardiyak fonksiyonları değerlendirilip, göz dibi muayeneleri

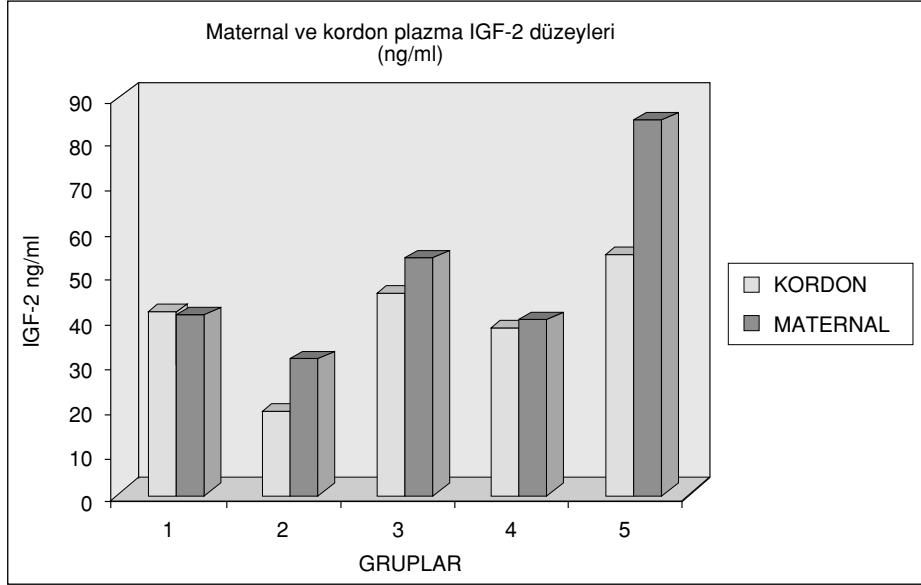
yapılarak White sınıflamasına göre sınıflandırıldılar.

Yenidoğanlar doğumdan hemen sonra tartıldılar. Doğum ağırlığı 4000 gr ve üzerinde veya gebelik yaşına göre %90'dan fazla olan yenidoğanlar makrozomik kabul edildi. Birinci ve 5. dakika APGAR skorları belirlendi.

Sonuçların değerlendirilmesinde gruplar arası karşılaştırma One-way ANOVA testi ile ve korelasyon analizi Spearman korelasyon testleri ile yapıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı



Resim 3: Maternal ve kordon plazma IGF-1 düzeyleri ng/ml



Resim 4: Maternal ve kordon plazma IGF-2 düzeyleri ng/ml

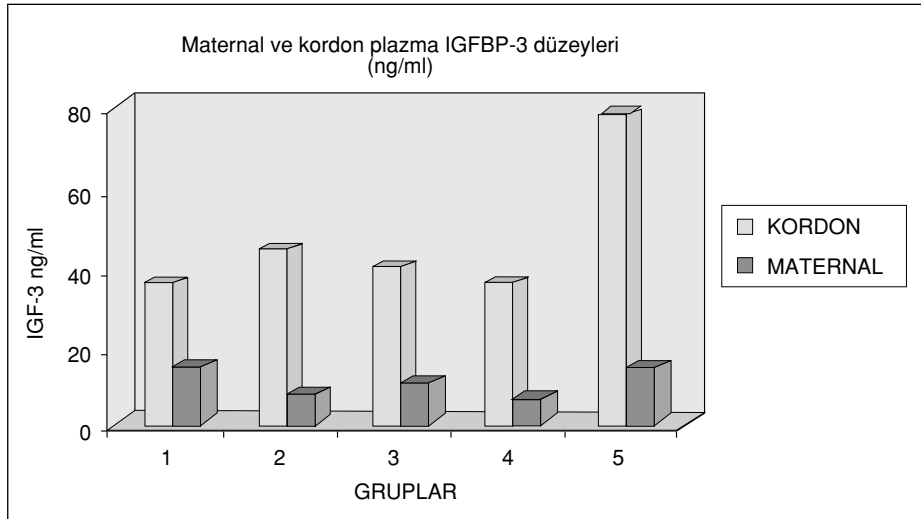
kabul edildi. İstatistik işlemler SPSS 10.0 (Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplar içinde Tip 2 diabetik gruptaki gebelerin yaş ortalaması 33.8 ± 2.6 idi ve diğer gruplardaki gebelerden anlamlı olarak büyüktü. Bu grubun gebelik ve doğum sayısı sırası ile 5.1 ± 2.4 , 4 ± 2.4 idi ve diğer gruplardan anlamlı olarak fazla saptandı. Doğum öncesi

(27.4 ± 3.3) ve sonrası (31.7 ± 4.5) vücut kitle indeksleri Tip 2 diabetik grupta anlamlı olarak fazla idi. Tip-2 diabetik gebeler White sınıflamasına göre B grubunda saptandılar. Gruplar arasında gebelik yaşı açısından fark yoktu. Çalışmaya alınan grupların demografik ve yenidoğan özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Maternal ve kordon plazma IGF-I,-II ve IGFBP-1,-2,-3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. IGF-I ve IGFBP-2 düzeyleri makrozomik yenidoğanı olan grupta diğer gruplara göre



Resim 5: Maternal ve kordon plazma IGFBP-III düzeyleri ng/ml

istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (193.65 ± 65 , 54.3 ± 12.6 , sırası ile $p=0.05$, $p=0.00$). Bu yükseklik kordon plazma düzeylerinde de gözlemlendi (Şekil 1 ve 4). IGF-II, IGFBP-1,3 düzeyleri maternal ve kordon plazmalarında kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ sırası ile) (Şekil 2,3,5). AGYT grubundaki gebelerde IGF-II, IGFBP-1,3 düzeyleri, Tip-2 diabetik gebeler ve GDM'lu gebelerinkine benzer şekilde yüksekti.

Tip-2 diabetik grupta fetal ağırlık ile kordon kanı IGF-I düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon vardı ($r = -0.860$, $p=0.014$). Benzer ilişki maternal IGF-1 düzeyinde saptanmadı. Çalışmaya alınan gruplarda yenidoğanların 1. ve 5. dakika APGAR skorları 7 ve üzerinde idi.

TARTIŞMA

Gestasyonel diabetes mellitus tanısı ilk kez gebelikte konulan karbonhidrat metabolizma bozukluğudur. Plasentadan salgılanan başta human plasental laktojen olmak üzere prolaktin, progesteron ve kortizol gibi hormonlar periferik dokularda insülin direnci oluştururlar. GDM, Tip 2 diabet oluşumundaki 4 evreden ilki, yani doku insülin direnci evresidir. Dokularda insülin direnci, plasental hormonlara bağlı oluşan fizyolojik değişikliklerle aşık hale gelir. GDM tanısı diyet ve gerekir ise insülin tedavisine başlanıp GDM bağlı makrozomi, operatif doğum ve omuz distosisi gibi komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir (1,3). Ayrıca, GDM tanısı konan gebeler yaşam şekillerini değiştirmek, kilo vermek gibi önlemlerle insülin direnci ve hiperglisemiye azaltıp, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilme olanağına sahip olurlar.

GDM tanısı OGTT kriterleri temel alınarak konmaktadır. İki basamaklı yaklaşım yani 50 g-glukoz yükleme testini takiben yapılan 100 g-3 saatlik OGTT yaygın tanı yöntemidir. 50 gram glukoz yükleme testi için alınan eşik değer testin duyarlılığını etkiler şöyle ki; eşik değer 135 mg/dl alınır ise OGTT yapma oranı %42, GDM

saptama oranı %90'dır. Eşik değer 140 mg/dl alınır ise gebelerin %10-20'sine OGTT yapılır, GDM saptama oranı %80'dir (1). Kliniğimizde GDM tanısı için hasta toleransı daha iyi olan iki basamaklı yöntem kullanılmakta, 50 gram glukoz tarama testi için eşik değeri 140 mg/dl ve üzeri kabul edilmektedir.

Ortalama maternal yaş Tip-2 diabetik gebelerde 33.8 ± 2.6 yıl idi ve diğer gruplardan istatistiksel olarak büyüktü ($p<0.05$). Tip-2 genellikle 30 yaş sonrası gebelerde görülmektedir. Bu nedenle çalışmada bu grubun yaş ortalamasının büyük olası beklenen bulgu idi.

Gebelik öncesi ve gebelik sonrası vücut kitle indeksi Tip-2 diabetik grupta diğer 4 gruptan önemli ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$). Tip-2 diabetik gebeler White sınıflamasına göre B grubunda idiler. Bu gruptaki 8 gebeden 3 tanesi doğum için kliniğe başvuran, takibi olmayan gebelerdi ve gebelik boyunca kan şekeri kontrolleri düzgün yapılmamıştı. Benzer biçimde yenidoğan doğum ağırlığı bu grupta makrozomik yenidoğanlar grubu dışındaki gruplardan fazla bulundu. Maternal hiperglisemi fetal ağırlık artışında ana nedendir. Maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinemiye yol açarak fetal büyümeyi uyarılmaktadır. Çalışmadaki Tip-2 diabetik gebe grubunda yenidoğan ağırlığının fazla olması bu mekanizmaya bağlıdır. Benzer mekanizma maternal ağırlık için de geçerlidir.

IGF'ler dokularda bulunurlar ve endokrin, parakrin, otokrin mekanizmalar ile etkili olurlar. Liu ve ark. maternal plazma IGF-II ve IGFBP-1 düzeylerinin Tip-1 ve Tip-2 diabetiklerde, normal gebelerden yüksek olduğunu yayınlamışlardır. Kordon plazma düzeyleri ile maternal plazma düzeyleri arasında benzerlik olduğunu bildirmişler ancak, IGFBP-3 düzeylerinde gruplar arası fark saptamamışlardır (12). Hughes ve ark. maternal ve kordon IGF-II ve IGFBP-3 düzeylerini diabetik gebelerde, normal gebelere oranla anlamlı şekilde yüksek bildirmişlerdir (13). Çalışmamızda; IGF-II ve IGFBP-1,3 düzeyleri kontrol grubu dışındaki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgu IGF-II

ve IGFBP-1,-3 kriter alındığında AGYT grubunun, Tip-2 diabetes ve GDM grubuna benzer şekilde karbonhidrat metabolizması bozukluğuna sahip olduklarını göstermektedir.

Maternal plazma IGF-I düzeyi makrozomik yenidoğan grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptandı. Oysa IGFBP-1 maternal plazma düzeyi kontrol grubu dışındaki gruplarda yüksekti. IGF-I pre ve post-natal dönemde tüm vücutta hücre büyümesinde ve beyin gelişiminde büyüme hormonundan bağımsız olarak önemli rol oynar. İnsülin ile sinerjistik etki yaparak hipoglisemi gelişiminde etkili olur. Serum serbest IGF-I düzeyi IGFBP-1 tarafından belirlenir. Hiperinsülinemi, IGFBP-1 düzeyinde azalma dolayısı ile IGF-I düzeyinde artışa neden olur (14). Ancak Tip-2 diabette IGFBP-1 düzeylerinin arttığı IGF-I düzeylerinin azaldığı Heald ve ark'nın. yanısıra birçok araştırmacı tarafından da gösterilmiştir (15). Bu ilişkili durum, IGFBP-1'in hiperinsülinemiye rağmen yükselmesinin pankreastan insülin salınımı ile karaciğerin insülin duyarlılığının kompleks bir etkileşimi şeklinde açıklanmıştır (11). Bu çalışmada IGFBP-1 düzeylerinin yüksek bulunması aynı mekanizmaya bağlı olabilir. Ancak öglicemik annelerin makrozomik yenidoğanlarında IGF-I düzeyindeki yüksekliğin yanı sıra, IGFBP-2 düzeylerinin de yüksek saptanması ve bu değerlerin maternal değerlerden yüksek olması, maternal glukoz metabolizması dışındaki bir mekanizmanın etkili olabileceğini düşündürmektedir (16).

Sonuç olarak; bu ön çalışma IGF-II ve IGFBP-1,-3 düzeylerinin Tip-2 diabetik ve GDM'lu gebelerdekine benzer şekilde yüksek saptanması dikkate alınarak; 50 g-glukoz yükleme testi yüksek saptanan gebelerde -100 g-3 saatlik OGTT'leri normal dahi olsa-, glukoz intoleransının var olduğunu göstermektedir. Bu grup gebeler glukoz intoleransı aşıkaran GDM , Tip-1 ve Tip-2 diabetik gebeler gibi yakın kan glukoz profili çıkarılarak izlenmeli ve gerekli tedaviyi almalıdırlar. Ayrıca 50 g-glukoz tarama testinin tanı testi olarak kullanılabileceği düşünül-

lebilir. Böylece erken dönemde yapılan basit bir test ile gebelerdeki karbonhidrat metabolizması hakkında bilgi sahibi olunabilir.

KAYNAKLAR

1. Moore TR. Diabetes in Pregnancy. In: Creacy RK, Resnik R (Ed). Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia, Saunders; 2004, p: 1023-1061
2. Clark JCM, Qui C, Amerman B, Potter B, Fineberg N, Al-dasouqi S, Golichowski A. Gestational Diabetes: Should it be added to the Syndrome of İnsülin Resistance. Diabetes Care 1997; 20: 867-71
3. Nelson-Piercy C. Handbook of Obsteric Medicine. In: Nelson-Piercy C (Ed). Diabetes. Oxford, Isis Medical Media Ltd; 1997, p: 66-79
4. Agarwal MM, Hughes PF, Punnose J. Gestational diabetes screening of a multiethnic, high-risk population using glycosylated proteins. Diabetes Res Clin Pract 2001; 51: 67-80
5. Weiss PAM, Haeusler M, Kainer F, Pürstner P, Haas J. Toward universal criteria for gestational diabetes: Relationships between seventy-five and one hundred gram glucose loads and between capillary and venous glucose concentrations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 830-5
6. Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy. J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2002; 12: 365-75
7. Monzavi R, Cohen P. IGFs and IGFBPs: role in health and disease. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2002; 16: 433-47
8. Wittaker PG, Phil D, Stewart MO, Taylor A, Howell R, Lind T. İnsülin like growth factor 1 and its binding protein 1 during normal and diabetic pregnancies. Obstet Gynecol 1990; 76: 223-9
9. Klauwer D, Blum WF, Hanitsch S, Rascher W, Lee PDK, Kiess W. IGF-I, IGF-II, free IGF-I and IGFBP-1,-2, and -3 levels in venous cord blood: relationship to birthweight, length and gestational age in healthy newborns. Acta Paediatr 1997; 86: 826-33
10. Fuglang J, Lauszus F, Flyvbjerg A, Ovesen P. Human placental growth hormone, insülin-like growth factor I and-II, and insülin requirements during pregnancy in type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4355-61
11. Frystyk J, Orskov H. IGF-I, IGF-II, IGF-binding proteins and diabetes. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, Keen H (Ed). International Textbook of Diabetes Mellitus. 2th ed. Philadelphia, John Wiley & Sons Ltd.; 1997; p: 417-32
12. Yan-Jun L, Tsushima T, Minei S, Sanaka M, Nagashima T, Yanagisawa K et al. İnsülin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins (IGFBP-1, -2 and -3) in diabetic pregnancy: Relationship to Macrosomia. Endocrine Journal 1996; 43: 221-31
13. Hughes SC, Johnson MR, Heinrich G, Holly JM. Could abnormalities in insülin-like growth factors and their

- proteins during pregnancy result in gestational diabetes? *Endocrinol* 1995; 147: 517-24
14. Wetterau LA, Moore GM, Lee K, Shim ML, Cohen P. Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Molecular Genetics Metabolism* 1999; 68: 161-81
15. Heald A, Siddals KW, Fraser W, Taylor W, Kaushal K, Morris J et al. Low circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) are closely associated with the presence of macrovascular disease and hypertension in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 2629-36