

## Diyabetik Anne Bebeklerinde Antropometrik Ölçümler İle Kord Kanı Tenascin-C, İnsülin Ve Glikoz Seviyelerinin İlişkisi

The Relationship Between Antropometric Measurements And Cord Blood Tenascin-C, Insulin And Glucose Levels In Diabetic Mother's Babies

Fehime Erdem SÜRECEK , Hakan AYLANÇ

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çanakkale, TÜRKİYE

### ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmada Kronik bir inflamatuvar süreç olan diyabetten etkilenen fetüsün büyümesinde Tenascin-C'nin rolünün olup olmadığını araştırılması ve kord kanı Tenascin-C, insülin ve glikoz düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu prospektif çalışmaya gebelik haftası  $>37^{6/7}$  olan, diyabetik anne bebekleri (grup 1, n=25) ile annesinde diyabet olmayan sağlıklı bebekler (grup 2, n=35) dahil edildi. Bebeklerin boy, baş çevresi, tartı ve göğüs çevreleri aynı kişi tarafından ölçülüp kayıt edildi. Doğumda göbek kordonundan alınan kan örneğinden Tenascin-C, insülin, glikoz düzeyleri çalışıldı.

**Sonuçlar:** Prenatal diyabet maruziyeti olan grup 1 ile sağlıklı yenidoğanlardan oluşan grup 2'nin kord kanı Tenascin-C seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,001$ ). Her iki grubunda kord kanında bakılan glikoz ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,57$ ). Gruplar arasında antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kord kanı Tenascin-C düzeyi ile antropometrik ölçümlerin korelasyonunda istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmadı. İnsülin ve Tenascin-C seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,464$ ;  $p=0,019$ ).

**Tartışma:** Sonuç olarak diyabetik anne bebeklerinin komplikasyon yaşamamış olsalar bile kontrol grubuna göre Tenascin-C seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi. Bu nedenle gebelik süresince inflamasyona maruz kalan diyabetik anne bebekleri ile ilgili daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelime:** Diyabet, insülin, inflamasyon, Tenascin-C, yenidoğan

### ABSTRACT

**Aim:** To investigate whether Tenascin-C has a role in the growth of a fetus affected from a chronic inflammatory process, diabetes and to determine cord blood Tenascin-C, insulin and glucose levels in infants of diabetic mothers.

**Material And Methods:** Infants of diabetic mothers born at  $>37^{6/7}$  weeks of gestation (group 1, n=25) and healthy controls (group 2, n=35) are included in this prospective study. Anthropometric measurements of infants (height, head circumference, weight, chest circumference) were recorded to assess their physical development. Cord blood levels of insulin, glucose and Tenascin-C were measured at birth.

**Results:** Totally 25 infants of diabetic mothers and 35 healthy controls were included in the study. Cord blood Tenascin-C levels were significantly higher in infants of diabetic mothers when compared with healthy neonates ( $p <0.001$ ). There were no difference in cord blood glucose and insulin levels between groups. anthropometric measurements were similar in both groups (body weight, height, head circumference, chest circumference). Nosignificant correlation was observed between cord blood Tenascin-C levels and anthropometric measurements. There was a negative correlation between insulin and Tenascin-C levels ( $r =-0.464$ ,  $p = 0.019$ ).

**Conclusion:** Although newborns with diabetic mothers dont experience any problems not have any complications, Tenascin-C which is expressed in inflammation and tissue repair may increase in cord blood of infants born to diabetic mothers.. Therefore, , prospective studies with infants of diabetic mothers who are exposed to inflammatory process during pregnancy are needed .

**Keywords:** Diabetes, insulin, inflammation, newborn, Tenascin-C

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

Hakan Aylanç

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Terzioğlu

Yerleşkesi, Merkez, Çanakkale, TÜRKİYE

Tel/Phone: 0286 220 02 02 - 2219

E-mail: draylanc@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24/12/2017

Kabul Tarihi: 29/12/2017

## Giriş

Diyabetes mellitus (DM), gebelik süresince fetus gelişimini olumsuz etkileyen önemli metabolik bozukluklara neden olan bir hastalıktır. Diyabetik anne bebeklerinde; konjenital anomali, prematüre doğum, perinatal asfiksi/hipoksi, makrozomi ya da gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, doğum travmaları, solunum sistemi patolojileri, metabolik problemler (hipokalsemi, hipoglisemi, hipomagnezemi vb.), polisitemi ve hipervizkozite ile karakterize hematolojik problemler, trombositopeni, düşük demir rezervleri, hiperbilirubinemi, ve kardiyomyopati görülme sıklığı artmıştır (1,2). Günümüzde uygun tarama testleri kullanılarak erken tanı ile diyabetik annelerin uygun kan şekeri kontrolü sağlanarak bebeklerinin konjenital anomali ve pre-perinatal komplikasyon oranları azalmıştır (1,3).

Çok hücreli organizmaların özelleşmiş hücreleri ekstrasellüler matriksle (ESM) çevrilidir. ESM elemanları tüm dokuların hem yapı hem de fonksiyonlarının sağlanmasında önemlidir (4). ESM hücre yüzey reseptör etkileşimleri, hücre sel büyüme, hücre sel farklılaşma, hücre sel migrasyon ve hayatta kalmayı sağlayan özelliklere de sahiptir. Tenascin-C (TN-C) 6 monomerden oluşan ekstrasellüler matrix glikoproteinidir ve stres cevabında rol oynar. Fibronektinin pre-mRNA seviyesinde alternatif tekrarlarıyla oluşur. TN-C fizyolojik ve patolojik olarak büyüme, hücre sayısının artması, hücre farklılaşması ve remodeling ile uyanılarak artar. İnflamasyonda fibroblastlar uyanılır, ekstrasellüler matrix artar sonuç olarak TN-C seviyesi de artar (5,6). Bu çalışmada kronik bir inflamatuvar süreç olan diyabetten etkilenen fetusün büyümesinde TN-C'nin rolünün olup olmadığı, kord kanı TN-C, insülin ve glikoz düzeylerinin karşılaştırılarak antropometrik ölçümler ile aralarında korelasyon olup olmadığının araştırması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

Bu prospektif çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım 2016-Mayıs 2017 tarihleri arasında doğan ve gestasyon haftası >37<sup>97</sup> olan bebekler dahil edildi. Çalışmaya alınan bebekler annesinde diyabet olup olmamasına göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1'e annesinde diyabet olan bebekler (n=25), grup 2'ye de kontrol grubu olarak annesinde diyabet olmayan sağlıklı bebekler dahil edildi (n=35). Diyabet dışında herhangi bir hastalığı olan, pre/perinatal risk faktörü bulunan, vitamin ve demir desteği dışında ilaç kullanan, konjenital anomalisi olan bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Diyabetik annelerin sınıflandırması, ADA (American Diabetes Association) ve ACOG'a göre (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists) yapıldı. Gebelerin takip dosyaları incelenerek gebelik diyabeti tanısı, öncesinde diyabet öyküsü olmayan 24-28. haftalar arasındaki gebelere uygulanmış olan glukoz tolerans testi sonuçlarına göre açık ve tokluk kan şekeri değerlendirilerek konuldu. Gece boyunca sekiz saatlik açlık sonrasında sabah 75 g glukoz içirilerek yapılan ağızdan glukoz tolerans testinde açlık plazma glikozu  $\geq 92$  mg/dL (5,1 mmol/l), birinci saat tokluk plazma glikozu  $\geq 180$  mg/dL (10 mmol/l) ve ikinci saat tokluk plazma glikozu  $\geq 153$  mg/dL (8,5 mmol/l) saptanmış olanlar gebelik diyabeti kabul edildi (7, 8). Diyabetik anne bebeğine ait özellikler, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, diyabetik anne bebeğine ait diğer sorunlar, doğum travması, fizik incelemede siyanozun varlığı, eşlik eden doğuştan anomaliler ayrıntılı olarak kayıt edildi.

Çalışmaya alınan bebeklerin vücut ağırlığı, boy, baş çevresi ve göğüs çevresi ölçümleri Seca® marka bebek tartısı, Seca® marka esnek olmayan boy ölçer ve standart esnek olmayan mezura kullanılarak aynı kişi tarafından doğum sa-

lonunda yapıldı. Doğumdan hemen sonra TN-C, insülin ve glikoz düzeyleri için göbek kordonundan alınan 5 cc kan örneği jelli biyokimya tüpüne konulup oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kan örneklerinden serumlar ayrılarak çalışma gününe kadar -80 derecede saklandı. TN-C (EH2027, Fine Test, Wuhan, China) düzeyleri; serumda enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemine dayanan ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ELX 808 IU model ELISA okuyucusunda okunarak belirlendi. İnsülin düzeyleri elektro kemilüminesans (ECLIA) yöntemi ile Cobase601 analizöründe, glikoz düzeyleri enzimatik yöntemle Cobas c501 analizöründe Roche kitleri (Roche Diagnostics GmbH) kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı (Sayı: 18920478-050.01.04-E.125111). Doğum öncesi gebeler ile yüz yüze görüşülerek bilgilendirilme yapıldı. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden aydınlatılmış onam alındı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, ABD) 19,0 programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ( $\pm$  standart sapma) olarak verildi ve bu değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında bağımsız t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi ve bu değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişki derecesi verilerin dağılımına göre Pearson yada Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## Bulgular

Çalışmaya 25 diyabetik anne bebeği ve 35 sağlıklı anne bebeği dahil edildi. Grupların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Diyabetik annelerin %88'i gestasyonel DM, %8'i Tip 1 DM ve %4'ü Tip 2 DM idi. Diyabetik annelerin %60'ı (n=15) insülin kullanırken %36'sında (n=9) kan şekeri düzeni diyetle sağlanmaktaydı. Bir annede ise diyabet kontrol altında değildi (Tablo 2).

**Tablo 1:** Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=35)	p
Doğum ağırlığı, gr <sup>b</sup>	3420 (2840-5300)	3430 (2840-4450)	0,6
Anne yaşı, yıl <sup>a</sup>	31,9 $\pm$ 5	29 $\pm$ 3	0,06
Sezaryen doğum (n, %)	20 (80)	32 (91)	0,2
Erkek (n, %)	15 (60)	23 (66)	0,6

<sup>a</sup> ortalama $\pm$ SD: standart sapma, <sup>b</sup> ortanca (minimum-maksimum).

**Tablo 2:** Grup 1'in diyabet özellikleri

Grup 1 (n=25)	
Gestasyonel diyabet (n, %)	22 (88)
Tip I DM, (n, %)	2 (8)
Tip II DM, (n, %)	1 (4)
Diyet ile kontrol, (n, %)	9 (36)
İnsülin ile kontrol, (n, %)	15 (60)
Kontrolsüz, (n, %)	1 (4)

Kord kanı TN-C seviyeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,001$ ). Her iki grubunda kord kanında bakılan glikoz ve insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p = 0,57$ ). Gruplar arasında antropometrik ölçümleri yönünden (vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, göğüs çevresi) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). Kord kanı TN-C düzeyi ile antropometrik ölçümlerin korelasyonunda istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunmadı (Tablo 4). İnsülin ve TN-C seviyeleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r = -0,464$ ;  $p = 0,019$ ) (Şekil 1). Grup 1 içerisindeki kontrollü diyabet veya kontrolsüz diyabet olanların TN-C, glikoz ve insülin ölçümlerinin korelasyonu kontrolsüz diyabet sayısının az olması nedeni ile yapılamadı.

**Tablo 3:** Gruplarının antropometrik ölçümler ve laboratuvar özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=35)	p
Doğum ağırlığı, gr <sup>b</sup>	3420 (2840-5300)	3430 (2840-4450)	0.6
Doğum boyu, cm <sup>b</sup>	50 (48-53)	50 (47-53)	0.6
Doğum baş çevresi, cm <sup>b</sup>	34 (32-36)	35 (32.5-37)	0.26
Doğum göğüs çevresi, cm <sup>b</sup>	34 (31.5-36)	34.5 (31-37)	0.41
Tenascin-C (ng/ml) <sup>b</sup>	19 (13-83)	13.3 (10.5-20.7)	<0,001
Glikoz (mg/dl) <sup>a</sup>	68.4 ± 17.4	72.2 ± 18.2	0.57
İnsülin (μIU/ml) <sup>b</sup>	7.6 (0.8-708)	7.8 (0.2-38.1)	0.73

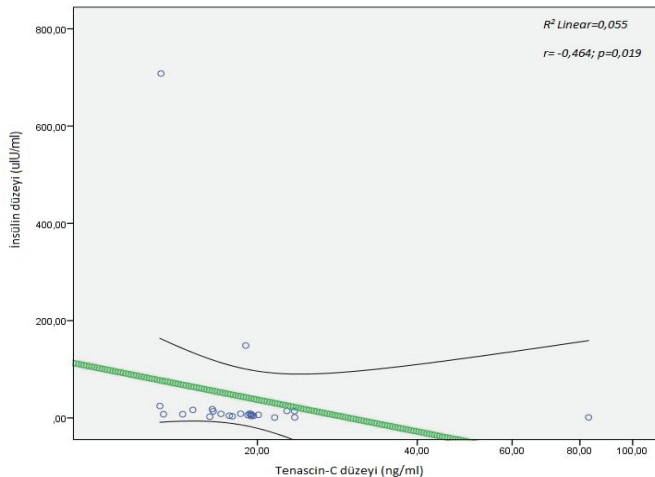
<sup>a</sup> ortalama ± SD: standart sapma, <sup>b</sup> ortanca (minimum-maksimum).

**Tablo 4.** Antropometrik ölçümler ile kord kanı Tenascin-C seviyelerinin korelasyonu

Antropometrik ölçümler	r*	p
Vücut ağırlığı (gr)	,046	,730
Boy (cm)	,088	,503
Baş Çevresi (cm)	-,088	,502
Göğüs Çevresi (cm)	-,107	,417

\* Spearman's rho

**Şekil 1:** Diyabetik anne bebeklerinde kord kanı insülin ve Tenascin-C düzeylerinin korelasyonu.



## Tartışma

Çalışmamızda diyabetik anne bebeklerinde, antropometrik ölçümlerden bağımsız olarak TN-C seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, kan şekeri kontrol altında olsa dahi kronik inflamatuvar sürecin devam ettiği ve makrozomi olmaksızın fetüsün hücre düzeyinde etkilenmiş olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak vaka sayısının az olması nedeniyle bu sonucun daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda kontrolsüz diyabet sayısının yetersiz olması, vaka gruplarının sayıca az olması nedeni ile diyabet tipine ve kontrolüne göre TN-C seviyeleri ile korelasyon yapılamadı.

Kord kanı glikoz düzeyinin erken yenidoğan glikoz hemostazına etkisinin araştırıldığı bir çalışmada kordon glikoz seviyesi ile hipoglisemi görülme riskinin korele olduğu gösterilmiştir (9). Literatürde özellikle doğuma yakın maternal kan şekeri kontrolünün önemini vurgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (9). Çalışmamızda kord kanı glikoz seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hipoglisemisi olan bebek sayısının azlığı buna neden olmuş olabileceği düşünüldü. Literatürde TN-C düzeyi ile kord glikozunu karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu ilişkinin daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Aşkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyabetik ve non-diyabetik anne bebeklerinin kord kanı insülin değerleri ile makrozomi arasında anlamlı istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir (10). Çalışmamızda benzer şekilde gruplar arasında insülin düzeylerinde fark olmadığı, ancak diyabetik anne bebeklerinin kord kanı insülin ve TN-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif yönde korelasyon olduğu gösterildi. Bu sonuç, diyabetik annelerden doğan bebeklerin insülin düzeylerinin normal olmasının maternal diyabetten fetal etkilenmenin olmadığını anlamına gelmeyeceğini, artmış TN-C düzeylerinin hücre düzeyinde etkilenmeyi gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır. Ancak vaka sayısının az olması nedeniyle bu sonucun daha geniş çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Luhete ve ark. tarafından maternal diyabetin fetal makrozomi üzerine etkilerinin araştırıldığı 668 yenidoğanı kapsayan maternal bir çalışmada maternal çoklu değişkenler incelenmiş ve bunlar arasında maternal diyabetin fetal makrozomiye arttıran önemli etkenlerden biri olduğu sonucuna varılmıştır (11). Benzer şekilde Alberico ve ark. ile de Medeiros ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda gestasyonel DM'li anne bebeklerinde makrozomi görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (12,13). Çalışmamızda gruplar arasında antropometrik ölçümler açısından fark saptanmamıştır. Literatürle uyumsuz olan bu sonuç kontrolsüz diyabeti ve komplike diyabeti olan gebe sayımızın çok az olmasından kaynaklanabilir. Benzer çalışmalarda da kontrollü diyabet maruziyeti yaşamış olan bebeklerde gebelik haftasına göre doğum ağırlığı küçük, uygun ve yüksek olan bebeklerin oranı kontrol grubu ile benzerdi (10,12,13). Doğum tartısına etkisi olduğu bilinen annenin doğum kilosu, annenin vücut kitle indeksi, annenin gebelikte aldığı kilo, daha önceki doğumlarının vücut ağırlığı ölçümleri bizim çalışmamızda sorgulanmamıştı. Ancak çalışmamızda gruplar arası doğum kilolarında fark bulunmadığı için sonuçlarımızı etkileyecek bir parametre olarak değerlendirilmedi. Kord kanı glikoz ve insülin düzeyleri ile vücut ağırlığı arasında da gruplar içerisinde ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ancak çalışmamız küçük gruplar üzerinde yapılmıştır. Bu konuda daha objektif verilere ulaşabilmek için daha geniş gruplar ile bağımsız değişkenlerin daha ayrıntılı sorgulanması gerekir.

Aşkan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada yüksek doğum ağırlığı ile en yüksek korelasyonun yüksek c-peptit seviyesi ile olduğunu göstermişlerdir (10). Çalışmamızda c-peptit düzeylerine bakılmadı ancak, insülin düzeyi değerlendirildi ve vücut ağırlığı ile arasında korelasyon gösterilemedi. Luhete ve ark. tarafından maternal diyabetin fetal makrozomi üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmada cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (11). Benzer şekilde çalışmamızda da vücut ağırlıkları ile cinsiyet arasında fark bulunmadı.

Çalışmamızda her iki grupta da baş çevreleri gebelik haftaları ile uyumlu ölçülerdeydi. Lemons ve ark.'nın yaptığı bir derlemenin sonucunda 37. gestasyon haftasına kadar haftaları ile uyumlu olan baş çevreleri daha sonrasındaki haftalarda artış göstermiş (14). Çalışmamızda baş çevresi ölçümleri kontrol grubu ile benzer olarak gebelik haftalarına göre uyumlu idi.

Çalışmamızda gruplar arasında boy uzunlukları açısından da anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. Yapılan bir çalışmada boy uzunluğunun makrozomi insidansı ile benzer şekilde arttığı gösterilmiştir (10). Ancak bizim çalışmamızda vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

## Sonuç

Bu çalışmayla diyabetik anne bebeklerinde fetal etkilenmenin makrozomi, hipoinsülinizm, hipoglisemi gibi komplikasyonlar olmasa bile, artmış TN-C düzeyi ile maternal diyabetten etkilendiği sonucu ortaya koyulmuştur. Bu nedenle pregestasyonel diyabetli gebelerin gebelik planlamadan öncesinde kan şekeri regülasyonlarının sağlanması amaçlı danışmanlık verilmesi, özellikle risk faktörü olan kadınlar öncelikli olmak üzere tüm gebelerin gestasyonel diyabet açısından taranması ve tespit edilen vakaların takiplerinin yakından yapılması önem taşımaktadır.

Prenatal diyabet varlığının hücresel düzeyde inflamasyona ve metabolik bozukluklara sekonder nörokognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilediği, metabolik sendrom, diyabet, gelişme geriliği gibi riskler taşıdığı akıld tutulmalıdır. Bu çocukların diyabetik anne bebeği komplikasyonları yaşamamış olsalar bile nörogelişimsel ve metabolik olarak uzun dönem yakın takip edilmeleri gerektiği kanaatindeyiz. Bu nedenle diyabetik anne bebekleri diğer bebeklerden farklı olarak takip ve tedavi planlamasına dahil edilmelidir. Uzun süreli kohort çalışmaları bizim sonuçlarımızın klinik karşılığını göstermesi bakımından gereklidir.

## Kaynaklar

1. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, WardPlatt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit. *BMJ*. 1997;2;315(7103):279-281.
2. Milley JR, Papacostas JS. Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hind quarters. *Diabetes*. 1989;38(5):597-603.
3. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ*. 2002;325(7375):1275-1276.
4. Ju H, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *Can J Cardiol*. 1996;12(12):1259-1267.
5. Barbour LA1, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insülin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl2:S112-119.

6. Crossin KL, Hoffman S, Grumet M, Thiery JP, Edelman GM. Site-restricted expression of cytotactin during development of the chicken embryo. *J Cell Biol*. 1986;102(5):1917-1930.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: S67-74.
8. Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, (eds). *Williams Obstetrics*. 21th ed. New York: Appleton&Lange 2001: 567-618.
9. Light IJ, Keenan WJ, Sutherland JM. Maternal intravenous glucose administration as a cause of hypoglycemia in the infant of the diabetic mother. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;113(3):345-350.
10. Özbörü Aşkan Ö, Bozaykut A, Sezer RG, Güran T, Bereket A. Effect of Maternal Factors and Fetomaternal Glucose Homeostasis on Birth Weight and Postnatal Growth. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(3):168-174.
11. Luhete PK, Mukuku O, Kiopin PM, Tambwe AM, Kayamba PK. Fetal macrosomia in Lubumbashi: risk factors and maternal and perinatal prognosis. *Pan Afr Med J*. 2016;23:166.
12. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
13. de Medeiros TS, Bernardi JR, de Brito ML, Bosa VL, Goldani MZ, da Silva CH. Caffeine Intake During Pregnancy in Different Intrauterine Environments and its Association with Infant Anthropometric Measurements at 3 and 6 Months of Age. *Matern Child Health J*. 2017;21(6):1297-1307.
14. Lemons JA, Vargas P, Delaney JJ. Infant of the diabetic mother: review of 225 cases. *Obstet Gynecol*. 1981;57(2):187-192.