

Anneleri Diabetik Olmayan Makrozomik Bebeklerde Komplikasyonlar*

Kaan DEMİRÖREN¹
Saadet DEMİRÖREN²
H. Ali YÜKSEKKAYA³
Hasan KOÇ³

¹ Çağrı Tıp Merkezi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları
Elazığ-TÜRKİYE

² Sarahatun Doğumevi,
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları
Elazığ- TÜRKİYE

³ Selçuk Üniversitesi Meram
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Konya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 13.02.2007
Kabul Tarihi : 13.02.2008

Yazışma Adresi
Correspondence

Kaan DEMİRÖREN

Çağrı Tıp Merkezi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları
Elazığ-TÜRKİYE

kaandemiroren@yahoo.com

Makrozomik bebekler artmış doğum travması riski ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle önemli bir sorun oluşturmaktadır. Çalışmamızda, anneleri gestasyonel ya da pregestasyonel diabet hastası olmayan makrozomik bebekler doğum travması ve komplikasyonları açısından araştırıldı.

Yenidoğan servisimizde, iki yıllık bir süreç içerisinde, yatırılarak takip edilen, anneleri diabetik olmayan, doğum ağırlığı 4000 gram'dan fazla olan, %72'si erkek, %28'i kız 50 bebek klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik açılardan incelendi.

Bebeklerin 34'ü (%68) 4000-4499 gram, 12'si (%24) 4500-4999 gram ve 4'ü (%8) 5000 gram ve üzerindedir. Bebeklerin 18'inde (%36) değişik derecelerde perinatal asfiksi bulguları, 7'sinde (%14) doğum travmasına ait zedelenme bulguları, 2'sinde (%4) yenidoğanın geçici takipnesi, 19'unda (%38) fototerapi gerektirecek düzeyde hiperbilirubinemi, 7'sinde (%14) hipoglisemi ve 2'sinde (%4) polisitemi bulunmaktaydı. Ekokardiyografi ile 8 (%16) bebekte kardiyak patoloji saptandı. Bebeklerden biri iki aylık olduğunda nesidioblastozis tanısı aldı. Asfiksi bulguları ön planda olan 2 (%4) bebek kaybedildi.

Anneleri diabetik olmayan makrozomik bebeklerde klinik görünümü ve prognoza asıl yön veren doğum travması ve bunun doğurduğu komplikasyonlarıdır.

Anahtar Kelimeler: Asfiksi, doğum travması, makrozomi, nondiabetik anne.

Complications in Macrosomic Infants of Nondiabetic Mothers

Macrosomic infants create a great problem due to increased risk of traumatic birth and related complications. In our study, we investigated birth trauma and related complications of macrosomic infants of mothers who had neither gestational nor pregestational diabetes.

We evaluated the clinical, laboratory and echocardiographic features of 50 infants of nondiabetic mother, 72% of whom were male, 28% of whom were female, birth weight of whom excess than 4000 grams, hospitalized in our neonatal care unit in 2 years period.

Birth weights of 34 (68%) infants were 4000-4499 grams, 12 (24%) infants 4500-4999 grams, 4 (8%) infants 5000 grams and above. We detected various degrees of asphyxia findings in 18 (36%) patients, traumatic birth findings in 7 (14%), transient tachypnea of the newborn in 2 (4%), hyperbilirubinemia requiring phototherapy in 19 (38%), hypoglycemia in 7 (14%) and polycythemia in 2 (4%). Cardiac pathologies were determined in 8 (16%) patients. One of the infants was diagnosed as nesidioblastosis by the age of 2 months. Two (4%) infants died from asphyxia.

Traumatic birth and its related complications are the major determinants of the clinical and prognostic outcomes of macrosomic infants of nondiabetic mothers.

Key Words: Asphyxia, birth trauma, macrosomia, nondiabetic mother.

Giriş

Fetal büyümenin fazla oluşu makrozomi olarak adlandırılır. Makrozomi; sıklıkla doğum ağırlığının 4000 g'ın veya gestasyonel yaşa göre 90 persentilin üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (1-3). Makrozomik bebeklerde (MB) doğumla ilişkili komplikasyonlara bağlı olarak annede ve bebekte istenmeyen durumlarla karşılaşmaktadır. MB'ler doğum travması riskinin artması ve bunun getirdiği sonuçlar nedeniyle dikkatli bir yaklaşım gerektirirler. MB'ler için en önemli risk faktörü diabetik annedir. Diabetik anne bebeklerindeki komplikasyonlar genel olarak bilinmektedir. Biz bu çalışmamızda farklı olarak, anneleri gestasyonel ve pregestasyonel diabet hastası olmayan MB'leri klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik açılardan inceledik.

* XXXVII. Türk Pediatri Kongresi, 14-18.05.2001.

Gereç ve Yöntem

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde, iki yıllık bir süreç içerisinde yatırılan MB'ler randomize seçildi. Annelerinin gebelikte veya öncesinde diabetik olmadıkları; tıbbi kayıtlardan ve anamnezden öğrenilen MB'ler çalışmaya dahil edildi. MB diyebilmek için farklı tanımlamalar olsa da; doğum ağırlığının 4000 gram ve üstünde olması kriter olarak belirlendi (2,3). Perinatal asfiksisi olan MB'lerin hipoksik iskemik ensefalopati derecelemesi "Sarnat and Sarnat" klinik sınıflamasına (4) göre yapıldı. Klinik bulgulara göre 3 aşamalı bu sınıflamada 1. derece nisbeten hafif, 3. derece ise ağır asfiksi bulgularını göstermektedir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 50 bebeğin 36'sı (%72) erkek, 14'ü (%28) kız olup, doğum ağırlıkları 34'ünde (%68) 4000-4499 gram, 12'sinde (%24) 4500-4999 gram ve 4'ünde (%8) 5000 gram ve üzerindedir. Olguların 37'sinin (%74) kardeşi vardı. Dokuzunun (%18) ise makrozomik doğmuş kardeşi bulunmaktaydı. Bebeklerin 17'si (%34) sezaryen doğum (C/S) ile, 33'ü (%66) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile dünyaya gelmişlerdi. Bebeklerin 6'sında (%12) 1. derece, 8'inde (%16) 2. derece ve 4'ünde (%8) 3. derece asfiksi bulguları mevcuttu (Tablo 1). Asfiksisi olan toplam 18 (%36) bebeğin 5'i (%27.8) C/S doğum, 13'ü (%72.2) NSVY ile dünyaya gelmişlerdi. APGAR skorlamasına göre (0-3 puan kötü, 4-7 puan orta, 8-10 puan iyi) bebekler değerlendirildiğinde 32'si (%64) iyi, 11'i (%22) orta, 7'si (%14) kötü gruba dahil olmuşlardı.

Tablo 1. Makrozomik bebeklerin "Sarnat and Sarnat" klinik sınıflamasına göre asfiksi dereceleri.

Asfiksi derecesi	Olgu sayısı (%)	Ortalama doğum ağırlığı (g)
yok	32 (%64)	4300
1	6 (%12)	4400
2	8 (%16)	4350
3	4 (%8)	4450

Biri C/S, 6'sı NSVY ile dünyaya gelen 7 (%14) MB'de doğum travmasına bağlı zedelenme bulguları mevcuttu.

Tablo 2. Makrozomik bebelerdeki doğum travmasına ait zedelenme bulguları.

Olgu	Zedelenme bulguları	Doğum şekli	Doğum ağırlığı (g)	Asfiksi derecesi
1	Kaput suksadenom	NSVY	4200	3. derece
2	Kaput suksadenom	NSVY	4380	2. derece
3	Kaput suksadenom	NSVY	4500	Yok
4	Erb Duchenne paralizisi	NSVY	4500	Yok
5	Periorbital hematoma	NSVY (Forseps)	4500	2. derece
6	Skrotal hematoma	NSVY	5000	1. derece
7	Ekstremitede ekimoz	C/S	4100	Yok

Bunlardan en sık olanı 3 bebekte mevcut olan kaput suksadenom idi. Tablo 2'de olgulardaki doğum travmasına ait zedelenme bulguları görülmektedir. Bebeklerin 8'inde (%16) 11'i birbirinden farklı olmak üzere anormal ekokardiyografi bulguları saptandı. Bunlardan en sık olanları 4 bebekte mevcut olan patent foramen ovale ile 3 bebekte mevcut olan atriyal septal defekt idi. Hipertirofik kardiyomiyopati ya da septal hipertirofiye rastlanmadı (Tablo 3). MB'lerin hiçbirinde respiratuar distress (RDS) bulguları izlenmedi. Yalnızca 2'sinde (%4) yenidoğanın geçici takipnesi, 2'sinde ise (%4) mekonyum aspirasyon sendromu gelişti.

Kan glikoz düzeyleri; bebeklerin 7'sinde (%14) 40 g/dl'nin altında olup bunlardan 5'inde dekstrozu mayi ile ilk gün, 1'inde dekstrozu mayi ve prednizolon tedavisi ile 3. gün normal seviyelere yükseldi. Bir bebek ise dekstrozu mayi, prednizolon, glukagon ve somatostatin tedavilerine yeterince cevap vermedi, kan insülin düzeyi yüksek bulundu ve 2 aylık olduğunda nesidioblastozis ön tanısı ile kısmi pankreatektomi yapılarak tanısı patolojik olarak doğrulandı. Diğer bebeklerin kan insülin düzeyleri normal seviyelerdeydi.

Fototerapi endikasyonu doğuracak düzeyde hiperbilirubinemi 19 (%38) bebekte gelişti. Bunların birinde Rh, 7'sinde ABO olmak üzere toplam 8'inde (%42.1) kan uyumsuzluğu tespit edildi. Ortalama fototerapi alma süresi 4.3 gün olup, 3 hastaya kan değişimi uygulandı. Kan kalsiyum düzeyi 1 (%2) bebekte 7 g/dl'nin altındaydı. Polisitemi 2 (%4) bebekte bulunup, kısmi kan değişimi uygulandı.

Bebeklerin birinde yarı damak ve dudak, birinde de miyeloşizis mevcuttu. Gebelik öncesinde hipertansiyon ve preeklampsi hikayeleri 3'er bebekte, annede obesite, babada ve yakın akrabada diabet, erken membran rüptürü ve eklampsi hikayeleri birer bebekte mevcuttu. Tablo 4'de olguların özgeçmişine ait bazı özellikler ve bu olgulara eşlik eden patolojik durumlar görülmektedir.

Takiplerde; 4600 ve 5120 g olarak NSVY ile doğan, 2. ve 3. derece asfiksi bulguları mevcut 2 (%4) bebek kaybedildi. Hipoplastik sol kalp tanısı alan bir bebek ise acil operasyon için uygun bir merkeze sevk edildi.

Tablo 3. Makrozomik bebeklerdeki ekokardiyografi bulguları.

Ekokardiyografi bulguları	Olgu sayısı
Patent foramen ovale	4
Atriyal septal defekt	3
Ventriküler septal defekt	2
Patent duktus arteriyozus	2
Sağ boşluklar soldan büyük	2
Hipoplastik sol kalp	1
Büyük arterlerin transpozisyonu	1
Aort koarktasyonu	1
Mitral valv prolapsusu	1
Pulmoner hipertansiyon	1
Triküspit yetmezliği	1

Tablo 4. Makrozomik bebeklerin özgeçmişine ait bazı özellikler ve bu bebelerle eşlik eden patolojik durumlar.

Özgeçmişe ait özellik	Olgu sayısı (%)	Eşlik eden patolojiler (olgu sayısı)
Gebelik öncesi hipertansiyon	3 (6)	3. derece asfiksi (1), 1. derece asfiksi ve polisitemi (1)
Preeklampsi	3 (6)	1. derece asfiksi (2), Kardiyak patoloji (1)
Eklampsi	1 (2)	2. derece asfiksi (1)
Annede ileri derece obesite	1 (2)	-
Erken membran rüptürü	1 (2)	Kardiyak patoloji, sepsis ve 1. derece asfiksi (1)
Akrabalarda diabet	1 (2)	Kardiyak patoloji (1)
Babada diabet	1 (2)	-

Tartışma

Makrozomi; doğum kanalının bebeğe baskısı sonucu doğum travması, buna bağlı brakial pleksus zedelenmesi, perinatal asfiksi, artmış elektif C/S hızı gibi riskleri beraberinde getirecektir. (1-3). MB'ler tüm doğumların %9-13'ünü oluşturur (1, 5). Makrozomik bir bebeğin doğumu potansiyel olarak bebek ve anne için bir risktir. En korkulan sonucu ise omuz distozisidir. Omuz distozisi MB'lerin %11'inde görülmektedir (1). Omuz distozisi olan bebeklerin ise dörtte birinden fazlasında brakial pleksus veya fasiyal sinir zedelenmelerine, klavikula veya humerus kırıklarına rastlanmaktadır (6). Omuz distozisinin en korkutucu komplikasyonu ise nadir de olsa asfiksidir (7, 8). Değişik olgu serilerinde MB'lerde doğum travması bulguları araştırılmıştır. Bunlardan birinde 2924 MB; doğum ağırlığı 3000-3999 g olan 16711 bebekle karşılaştırılmış ve riskin 6 kat daha fazla olduğu görülmüştür (9). Sinirde zedelenme doğum ağırlığı 2500-3999 g olan bebeklerde %0.04 iken, 4000 g ve üzerinde %4 (5) ve 5000 g'ın üzerinde %6.7 (10) oldukları bildirilmiştir. Serimizde bu oranlara yakın olarak %2 oranında brakial sinir zedelenmesine rastlanmıştır. Olgularımızın yaklaşık olarak 1/3'ünde perinatal asfiksi bulguları mevcuttu ve bunların yaklaşık 2/3'ünde orta-ileri derecedeydi. Kaybedilmiş 2 olguda da asıl ölüm sebebi asfiksi idi. Asfiksi bulguları olan bebeklerden; NSVY ile doğanlar C/S ile doğanların yaklaşık olarak 3 katıydı. Çalışmamızın sonuçlarına göre makrozomik olduğu düşünülen bebekler için C/S ile doğumun tercih edilmesinin yararı ileri sürülebilir. Nitekim farklı otörler

elektif olarak 4000, 4250 ya da 4500 g'dan daha ağır olduğu düşünülen bebeklerin C/S ile doğurtulması gerektiğini savunmuşlardır (11, 12). Ancak bununla beraber bu konuda bazı problemler söz konusudur. Bunlardan biri ultrasonografinin (USG) fetal ağırlığı ortaya koymada en doğru yöntem olarak ileri sürülmesine rağmen (13), 300-550 g gibi yüksek bir hata oranına sahip oluşudur. Sonuçta USG ile fetal ağırlığın tespiti yalnızca kısmi bir fayda sağlamaktadır (14-16). Omuz distozisi ve brakial sinir zedelenmesinin daha düşük kilolarda da bildirilmiş olması (17, 18) ve klinik seyirlerinin genellikle iyi oluşu nedeni ile elektif C/S'ı önermeyenler de bulunmaktadır (5). Makrozomik fetusun klinik olarak %40-52, USG ile %15-79 oranında tahmin edilebildiği, bu nedenle bunun C/S doğum için bir endikasyon oluşturmadığı da ileri sürülmüştür (19). Ayrıca brakial pleksus zedelenmesi gibi istenmeyen komplikasyonların oluşumunda fetal ve maternal anatomik yapılar gibi başka faktörlerin de katkısı vardır. Ayrıca elektif C/S maliyeti artırmanın yanısıra RDS riskini de artıracaktır. Bu nedenle C/S ile doğum için karar verirken tüm bu veriler birlikte değerlendirilmelidir.

Diabetik anne bebeklerinde (DAB) hiperinsülinizmin miyokarda hiperplazi ve hipertrofiye yol açtığı, ancak zamanla insülin seviyesinin azalarak hipertrofinin gerilediği düşünülmektedir (20). Çalışmamızda, anneleri diabetik olmayan MB'lerin kardiyolojik açıdan incelemesinde; DAB'leri ile birlikteliği bildirilmiş hipertrofik kardiyomyopati ya da septal hipertrofiye

rastlanmadı. Bununla birlikte, anneleri diabetik olmayan MB'lerde de interventriküler septum kalınlığının arttığı bildirilmektedir (21). Saptadığımız diğer kardiyak patolojiler ile diabetik olmayan bir annenin MB'i arasındaki ilişkiye dair bir literatür bulgusuna rastlamadık. Nitekim; altta yatan mekanizmaların anneleri diabetik olmayan MB'lerde DAB'lerine göre daha az kardiyak değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (21).

DAB'lerinde hipoglisemi %25-40 oranında değişmektedir (2). Çalışmamızda hipogliseminin MB'lerde DAB'lerinde olduğu kadar sık olmadığı görüldü. Mevcut hipoglisemiler de kısa zamanda düzeldiler. Hipogliseminin ısrar ettiği bir olguda ise hiperinsülineminin nedenlerinden biri olan nesidioblastozisin (22) tespit edilmesi makrozominin önemli olası sebeplerinden birini göstermesi açısından dikkat çekici idi.

Hiperbilirubinemi serimizde yüksek oranda bulunmuştur. Hipokalsemi, polisitemi ise düşük oranlarda görülmüştür. RDS beklendiği üzere görülmemiştir. Yarık damak ve dudak ile miyeloşizis gibi iki konjenital defektle makrozominin birlikteliğine dair bir literatür bulgusuna rastlanmamıştır.

Makrozomi için; annede diabet, annede bozulmuş glikoz intoleransı, multiparite, önceden makrozomik bebek doğurma, annede obezite, uzamış gestasyon, fazla kilo alımı, erkek fetüs gibi çok sayıda risk faktörleri tanımlanmıştır (14, 23-25). Bu risklerden ikisi veya daha fazlası mevcut olanlarda makrozominin %32 olduğu, bununla birlikte %34 oranında MB'in annesinde herhangi bir risk faktörü olmadığı, %38'inde ise en az bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (23). Bu risklerden en

önemlisi olan diabetik anne; makrozomi insidansını iki kat artırmaktadır (23). Çalışmamızda DAB'lerini hariç tuttuğumuz için erkek cinsiyet ve multiparite dışında önemli bir risk faktörü tespit edemedik. Gerçekte de fetal büyümeyi etkileyen faktörler hakkında bilgimiz azdır. Prenatal dönemde büyüme hormonunun büyük ölçüde etkili olmadığı ve insülinin büyümede önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte iyi kontrol edilmiş DAB'lerinde fetal kan insülin düzeyleri normal olsa bile fetal büyüklük artmaktadır. Bunu; insülin-like growth faktörler ve bunların taşıyıcı proteinlerinin önemli etkileri olduğunun gösterilmiş olması izah edebilir (26, 27). Anneleri diabetik olmayan MB'lerde yapılan çalışmalarda; doğum ağırlığı ile kord leptin seviyesi ve insülin-like growth faktör-1 seviyeleri ilişkili, kord insülin seviyeleri ile ilişkizis bulunmuştur (28). Makrozomik doğum için etnik kökenin dahi farklılık oluşturduğu bildirilmektedir (29). Risk faktörlerine göre bakacak olursak makrozominin önlenmesinde; gebelik öncesi anne kilosunun ve gebelik boyunca alınan kilonun ayarlanması (30) dışında bir önlem görülmemektedir.

Sonuç olarak, anneleri diabetik olmayan MB'lerde klinik görünümüne ve prognoza asıl yön veren doğum travmasına bağlı komplikasyonlar ve özellikle asfiksidir. Bu nedenle makrozomik olduğundan şüphelenilen bebekler daha yakından takip edilmeli, doğum şekline titizlikle karar verilmeli, doğum ve çocuk sağlığı uzmanları işbirliği yapmalı, özellikle doğum esnasında yeterli tıbbi müdahaleyi yapacak donanım hazır bulundurulmalıdır.

Kaynaklar

- Martinez A, Simmons R. Abnormalities of fetal growth. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA (eds). Avery's Diseases of The Newborn. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005: 32-45.
- Tyrala EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23: 221-241.
- Dağoğlu T. Diabetik anne çocuğu. İçinde: Dağoğlu T (ed). Neonatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 651-656.
- Can G. Perinatal asfiksi. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatrici*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 353-356.
- Zamorski MA, Biggs WS. Management of Suspected Fetal Macrosomia. *Am Fam Physician* 2001; 63: 302-306.
- Acker DB, Sachs BP, Friedman EA. Risk factors for shoulder dystocia in the average-weight infant. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 614-618.
- Ouzounian JG, Korst LM, Phelan JP. Permanent Erb's palsy: a lack of a relationship with obstetrical risk factors. *Am J Perinatol* 1998; 15: 221-223.
- Gherman RB, Ouzounian JG, Goodwin TM. Obstetric maneuvers for shoulder dystocia and associated fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1126-1130.
- Baskett TF, Allen AC. Perinatal implications of shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 14-17.
- Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 558-564.
- Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ. Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: Association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 37-41.
- Bryant DR, Leonardi MR, Landwehr JB, Bottoms SF. Limited usefulness of fetal weight in predicting neonatal brachial plexus injury. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 686-689.
- Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A. Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831-837.
- Hod M, Bar J, Peled Y, et al. Antepartum management protocol. Timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 113-117.
- Chauhan SP, Lutton PM, Bailey KJ, Guerrieri JP, Morrison JC. Intrapartum clinical, sonographic, and parous patients' estimates of newborn birth weight. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 956-958.

16. Watson WJ, Soisson AP, Harlass FE. Estimated weight of the term fetus. Accuracy of ultrasound vs. clinical examination. *J Reprod Med* 1988; 33: 369-371.
17. Hall MH. Guessing the weight of the baby. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 734-736.
18. Johnstone FD, Prescott RJ, Steel JM, Mao JH, Chambers S, Muir N. Clinical and ultrasound prediction of macrosomia in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 747-754.
19. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 332-346.
20. Oberhoffer R, Hogel J, Stoz F, Kohne E, Lang D. Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 262-265.
21. Demirören K, Çam L, Oran B, et al. Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. *J Perinat Med* 2005; 33: 232-235.
22. Saka N. Hipoglisemi. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T. (Editörler). *Pediatric*, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1322-1327.
23. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 715-722.
24. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 146-156.
25. Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. Complications associated with the macrosomic fetus. *J Reprod Med* 1986; 31: 501-505.
26. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko JC, Behrman H, Spencer EM. The relationship between human growth and fetal blood level of insulin-like growth factor I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 888-895.
27. Wiznitzer A, Reece 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; 15: 23-28.
28. Wiznitzer A, Furman B, Zuili I, Shany S, Reece EA, Mazor M. Cord leptin level and fetal macrosomia. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 707-713.
29. Ramos GA, Caughey AB. The interrelationship between ethnicity and obesity on obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1089-1093.
30. Cogswell ME, Serdula MK, Hungerford DW, Yip R. Gestational weight gain among average-weight and overweight women--what is excessive? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 705-712.

