

Understanding the Link Between Gestational Diabetes and Intrauterine Growth Restriction: A Comprehensive Narrative Review

ARTICLE INFO

Article Type

Narrative Review

Authors

Mohammad Reza Nateghi^{1,2} ,
AboTaleb Saremi^{1,2} , Bahareh
Abbasi^{1,3*}, Leila Mokamelsefat¹,
Elham Karimi-MansourAbad¹

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.

2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

3- Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

*Corresponding Authors:

Bahareh Abbasi¹; MD, Department of Medical Genetics, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran.

Email: b.abbasi@nigeb.ac.ir

ABSTRACT

Gestational diabetes is a condition that affects a substantial number of expectant mothers, with profound implications for maternal and fetal health. Among its complications, intrauterine growth restriction (IUGR) has garnered significant scientific attention. IUGR, characterized by impaired fetal growth, presents both immediate and long-term health risks. The relationship between gestational diabetes and IUGR has been a subject of extensive investigation, with studies exploring its nature and strength. IUGR, arising from gestational diabetes, is a matter of growing concern due to its potential impacts on both mothers and infants. This narrative review aims to consolidate existing knowledge on this topic, discerning the connection between gestational diabetes and IUGR.

We provide a detailed comparison of IUGR and macrosomia (excessive fetal growth) in patients with gestational diabetes, highlighting the variations in prevalence, risk factors, management, and maternal and neonatal implications. While IUGR is less common (around 5%-10%), macrosomia occurs more frequently (20%-40% or higher) in gestational diabetes cases. The balance between preventing these conditions is a key challenge, requiring vigilant monitoring of blood glucose levels during pregnancy

Keywords: Intrauterine Growth Restriction; IUGR; Gestational Diabetes.

Received: 07 July 2023

Accepted: 27 August, 2023

Published: 13 January 2023

Article History

*نویسنده مسئول: بهاره عباسی؛ پزشک، گروه ژنتیک پزشکی، موسسه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی (NIGEB)، تهران، ایران؛ ایمیل: b.abbasi@nigeb.ac.ir

درک ارتباط بین دیابت بارداری و محدودیت رشد داخل رحمی: یک مقاله مروری جامع

مقدمه

دیابت بارداری وضعیتی است که بر تعداد قابل توجهی از مادران باردار تأثیر می‌گذارد و پیامدهای بالقوه زیادی در سلامت مادر و جنین دارد. در میان عوارض مرتبط با دیابت بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) به عنوان یک موضوع مهم، مورد بررسی دقیق علمی قرار گرفته است. IUGR وضعیتی است که در آن جنین در حال رشد، نمی‌تواند به نقاط عطف رشد مورد انتظار در دوران بارداری دست یابد، شرایطی که می‌تواند عواقب عمیقی برای سلامتی فوری و طولانی مدت وی داشته باشد. ارتباط بین دیابت بارداری و IUGR در مطالعات مختلف با هدف روشن کردن ماهیت و قدرت این ارتباط مورد توجه گسترده قرار گرفته است [۱-۵]. اصطلاح "محدودیت رشد داخل رحمی" تصویر واضحی از رشد جنینی، آنطور که پیش‌بینی می‌شد را نشان نمی‌دهد. این نشان می‌دهد که تداخلی پیچیده از عوامل مانع دستیابی جنین به نقاط عطف رشدی می‌شود، که معمولاً در دوران بارداری انتظار می‌رود. رشد کودک در حال رشد یک هم‌نوازی دقیق از فرآیندهای بیولوژیکی است و هرگونه اختلال در این سمفونی می‌تواند منجر به IUGR (وضعیتی که نیاز به بررسی دقیق دارد) شود [۶-۸]. IUGR، به عنوان یک پیامد دیابت بارداری، توجه محققان و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی را به دلیل پتانسیل تأثیرگذاری بر مادر و کودک به خود جلب کرده است. درک جامع این رابطه برای طراحی استراتژی‌های مؤثر برای کاهش خطرات و عوارض مرتبط با دیابت بارداری بسیار مهم است [۹-۱۱]. کارهای تحقیقاتی متعددی برای کشف ارتباط بین دیابت بارداری و IUGR انجام شده است. این بررسی با هدف ارایه خلاصه‌ای از مجموعه دانش موجود در مورد این موضوع است. این مرور با بررسی و تجزیه و تحلیل یافته‌های مطالعات متعدد به دنبال تشخیص ماهیت و قدرت رابطه بین دیابت بارداری و IUGR است و رشته‌های پیچیده‌ای را که آنها را به هم متصل می‌کند، باز می‌کند.

ماکروزومی یا IUGR در بیماران مبتلا به دیابت بارداری

میزان ماکروزومی و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) در حاملگی‌هایی که با دیابت بارداری (GDM) همراه شده‌اند می‌تواند بر اساس عوامل مختلفی از جمله: جمعیت مورد مطالعه، معیارهای تشخیصی برای GDM، و سطح کنترل قند خون متفاوت باشد. توجه به این نکته مهم است، چرا که این موارد ثابت نیستند و ممکن است در طول زمان با تکامل دستورالعمل‌های تشخیصی و مدیریتی تغییر کنند. علاوه بر این، شیوع می‌تواند بسته به منطقه و جمعیت متفاوت باشد [۱۲]. IUGR ممکن است در موارد GDM که کنترل قند خون بسیار سخت و سطح گلوکز

محمد رضا ناطقی^{۱،۲}، ابوطالب صارمی^{۱،۲}، بهاره عباسی^{۱،۳}، لیلیا مکمل صفت^۱، الهام کریمی منصورآباد^۱

^۱ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران (IUMS)، تهران، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی و سلول‌های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران.

^۳ دپارتمان ژنتیک پزشکی، موسسه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی (NIGEB)، تهران، ایران.

چکیده

دیابت بارداری وضعیتی است که بر تعداد قابل توجهی از مادران باردار تأثیر می‌گذارد و پیامدهای عمیقی بر سلامت مادر و جنین دارد. از جمله عوارض آن، محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) است که توجه علمی قابل توجهی را به خود جلب کرده است. IUGR که با اختلال در رشد جنین مشخص می‌شود، خطرات سلامتی فوری و بلندمدتی را به همراه دارد. رابطه بین دیابت حاملگی و IUGR موضوع تحقیقات گسترده‌ای، شامل مطالعاتی که ماهیت و شدت این رابطه را بررسی می‌کنند، بوده است. IUGR که از دیابت بارداری ناشی می‌شود، به دلیل تأثیرات بالقوه آن بر روی مادر و نوزاد، موضوعی نگران کننده است. هدف این مطالعه مروری، تبیین دانش حال حاضر در این خصوص و تشخیص ارتباط بین دیابت بارداری و IUGR است. ما مقایسه مفصلی از IUGR و ماکروزومی (رشد بیش از حد جنین) در بیماران مبتلا به دیابت حاملگی ارایه می‌کنیم که شیوع، عوامل خطر، مدیریت و پیامدهای مادری و نوزادی را برجسته می‌کند. در حالی که IUGR کمتر شایع است (حدود ۵ تا ۱۰ درصد)، ماکروزومی بیشتر (۲۰ تا ۴۰ درصد یا بیشتر) در موارد دیابت بارداری رخ می‌دهد. تعادل بین پیشگیری از این شرایط یک چالش کلیدی است که نیاز به نظارت دقیق بر سطح گلوکز خون در دوران بارداری دارد.

کلید واژه‌ها: دیابت بارداری؛ محدودیت رشد داخل رحمی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۰۵

افزایش خطر عوارض نوزادی اما پتانسیل کمتری برای پیامدهای دراز مدت سلامتی	با خطر کمتر عوارض نوزادی همراه است، اما پتانسیل پیامدهای سلامتی طولانی مدت برای نوزاد کوچک دارد.	تأثیر بلند مدت بر سلامتی
---	--	--------------------------

دیابت بارداری عامل خطر IUGR

تکداتو در سال ۲۰۱۵ یک مطالعه مهم که منجر به کشف قابل توجهی شد را انجام داد. این مطالعه ارتباط واضح و آماری معناداری بین دیابت بارداری و IUGR نشان داد. در اصل، نشان می‌دهد که زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با کسانی که این وضعیت را تجربه نمی‌کنند با خطر ابتلا به IUGR روبرو هستند [۱۶]. نثار، در مطالعه بعدی در سال ۲۰۲۱، این یافته‌ها را با بیان اینکه دیابت مادر، از جمله دیابت بارداری، به شدت با وقوع IUGR مرتبط است، مجدداً تأیید کرد. این یافته‌ها نه تنها بر اهمیت تشخیص و مدیریت مؤثر دیابت بارداری تأکید، بلکه راهبردهای پیشگیری بالقوه برای IUGR را نیز روشن می‌کند [۱۷]. علاوه بر این، به نظر می‌رسد ارتباط بین دیابت بارداری و IUGR پیچیده‌تر از آنچه در ابتدا دیده می‌شود است. یک مطالعه محوری که توسط سیمونز و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام شد، اگرچه بر اساس آزمایشات روی موش‌ها بود، اما بینش‌های مهمی ارائه کرد. این تحقیق نشان داد که IUGR ممکن است یک خیابان یک طرفه نباشد. در عوض، به یک رابطه دو طرفه شامل دیابت حاملگی، IUGR، و توسعه بعدی دیابت اشاره کرد. این مطالعه همچنین مکانیسم‌های درگیر را روشن کرد و نشان داد که IUGR ممکن است منجر به اختلال در تحمل گلوکز شود که در نهایت به دیابت آشکار به دلیل ناتوانی سلول‌های بتا در لوزالمعده برای جبران نقص‌های ترشحاتی و مقاومت به انسولین منجر شود. این یافته‌ها بر اهمیت حیاتی تشخیص و مدیریت زودهنگام دیابت بارداری برای جلوگیری از پیامدهای درازمدت سلامتی هم برای مادر و هم برای نوزاد تأکید می‌کند [۱۷].

با این حال، تشخیص این نکته ضروری است که دیابت بارداری تنها عامل خطر برای IUGR نیست. مطالعه‌ی تکداتو طیف وسیعی از عوامل خطر مادر از جمله: فشار خون مزمن، پره اکلامپسی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، کم‌خونی و کم‌کاری تیروئید را که به طور قابل توجهی با IUGR مرتبط هستند شناسایی کرد. این مطالعه نشان می‌دهد که رویکرد جامع به مراقبت‌های دوران بارداری بسیار مهم است، زیرا کاهش بروز IUGR نیاز به شناسایی و مدیریت این عوامل خطر دارد [۱۶ و ۱۸]. علاوه بر این، پیامدهای IUGR فراتر از دوره‌ی پره‌ناتال است. مطالعه نوویستسکیا و همکاران در سال ۲۰۱۱، اثرات طولانی مدت نارسایی جفت، یک علت شایع IUGR نامتقارن، در اواخر بارداری را روشن کرد. پژوهش آنها نشان داد که این وضعیت با افزایش بروز دیابت، بیماری قلبی - عروقی و بیماری کلیوی در بزرگسالان مرتبط است و تصویری هشداردهنده از تأثیر پایدار IUGR ارائه می‌کند [۱۹].

مادر بسیار پایین است، شایع‌تر باشد. توجه به این نکته مهم است که بین پیشگیری از ماکروزومی و اجتناب از IUGR در هنگام مدیریت GDM تعادل وجود داشته باشد. هدف پزشکان ایجاد تعادل از طریق نظارت و مدیریت دقیق سطح گلوکز خون در دوران بارداری است [۱۳]. افراد باردار مبتلا به GDM باید تحت نظارت دقیق پزشکی، از جمله مشاوره غذایی، پایش قند خون، و در برخی موارد، انسولین درمانی باشند. دستیابی و حفظ سطح گلوکز خون هدف می‌تواند به کاهش خطر ماکروزومی و IUGR کمک کند [۱۴]. همچنین لازم به ذکر است که مراقبت‌های اولیه و مداوم قبل از زایمان و همچنین رعایت توصیه‌های ارائه‌دهندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌تواند تأثیر قابل توجهی در کاهش پیامدهای نامطلوب مرتبط با GDM داشته باشد. افراد باردار باید از نزدیک با تیم مراقبت‌های بهداشتی خود همکاری کنند تا شرایط خود را مدیریت کنند و خطرات عوارضی مانند ماکروزومی و IUGR را به حداقل برسانند. جدول ۱ IUGR و ماکروزومی را در دوران بارداری مقایسه می‌کند [۱۵].

جدول ۱. مقایسه IUGR و ماکروزومی در بیماران دیابتی

جنبه	IUGR (محدودیت رشد داخل رحمی)	ماکروزومی
تعریف	وضعیتی که در آن جنین نمی‌تواند به سرعت رشد مورد انتظار در دوران بارداری دست یابد	تولد یک نوزاد بزرگتر از حد متوسط
شیوع در GDM	به طور معمول پایین تر، تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد	شایع‌تر است، از ۲۰ تا ۴۰ درصد یا بیشتر
عوامل خطر	کنترل شدید قند خون با سطوح بسیار پایین گلوکز خون	GDM ضعیف کنترل شده با سطوح گلوکز خون به طور مداوم بالا
چالش‌های مدیریت	ممکن است نیاز به نظارت دقیق داشته باشد تا اطمینان حاصل شود که سطح گلوکز مادر خیلی پایین نمی‌آید و بر رشد جنین تأثیر می‌گذارد	شامل کنترل و حفظ سطح گلوکز خون مادر در محدوده هدف برای جلوگیری از رشد بیش از حد جنین است.
پیامدهای مادری	به طور معمول خطر عوارض مربوط به تولد نوزاد بزرگتر (مانند صدمات هنگام تولد) کمتر است.	افزایش خطر عوارض زایمان طبیعی، مانند دیستوشی شانه
پیامدهای نوزادی	- افزایش ریسک بیماری و مرگ و میر نوزادان - ممکن است پس از تولد به مراقبت‌های پزشکی اضافی نیاز داشته باشد.	- افزایش خطر آسیب‌های هنگام تولد - احتمال مداخله در حین زایمان
تمرکز بر مراقبت دوران بارداری	متعادل کردن سطح گلوکز مادر برای تقویت رشد جنین و در عین حال جلوگیری از افزایش وزن	تأکید بر کنترل دقیق قند خون برای جلوگیری از رشد بیش از حد جنین
مانیتورینگ و تست	ممکن است برای ارزیابی رشد جنین نیاز به نظارت بیشتر و سونوگرافی داشته باشد.	نظارت بر سطح گلوکز مادر و رشد جنین در طول بارداری

پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری و IUGR

پاتوفیزیولوژی اینکه چگونه دیابت بارداری منجر به محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) می‌شود پیچیده و چند عاملی است. درحالی‌که هنوز این مسأله به طور کامل درک نشده، اما مکانیسم‌های متعددی بر اساس تحقیقات و مشاهدات بالینی پیشنهاد شده است [۲۰]. افزایش سطح گلوکز خون در دیابت بارداری منجر به افزایش انتقال گلوکز از جفت به جنین می‌شود. در حالی که گلوکز برای رشد جنین ضروری است، سطوح بیش از حد آن می‌تواند بر پانکراس جنین غلبه کند و منجر به هیپرانسولینمی (Hyperinsulinemia) شود. این انسولین اضافی با تحریک آنابولیسم باعث رشد جنین می‌گردد، اما همچنین باعث می‌شود که مواد مغذی مادر از جمله گلوکز به سمت جنین هدایت شود [۲۱]. علاوه بر این، افزایش سطح انسولین در جنین می‌تواند باعث افزایش رسوب چربی و افزایش متناظر در اندازه سلول‌های چربی شود. این تجمع چربی منجر به "چاقی احشایی" که به ذخیره بیش از حد چربی در ناحیه شکم، از جمله اطراف اندام‌های داخلی اشاره دارد، می‌شود. چاقی احشایی می‌تواند عملکرد جفت را به خطر انداخته و منجر به کاهش اکسیژن و مواد مغذی به جنین شود [۲۲].

لازم به ذکر است که جفت با تسهیل تبادل مواد مغذی و اکسیژن بین مادر و جنین نقش مهمی در رشد جنین دارد. در دیابت بارداری، جفت ممکن است به دلیل عواملی مانند: استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از هیپرگلیسمی مزمن در معرض خطر قرار گیرد. این اختلال عملکرد جفت منجر به کاهش تحویل مواد مغذی و اکسیژن به جنین و در نتیجه اختلال در رشد آن می‌شود [۲۳]. همچنین، هیپرگلیسمی مزمن در مادر می‌تواند منجر به تغییرات عروقی و میکروواسکولار شود که بر جریان خون جفت تأثیر می‌گذارد. این تغییرات شامل: اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش مقاومت عروقی و اختلال در اتساع عروق است. در نتیجه، جریان خون جفت ممکن است به خطر بیفتد و باعث کاهش مواد مغذی حیاتی و اکسیژن به جنین در حال رشد شود [۲۴].

در پاسخ به هیپرگلیسمی مادر، جنین اغلب تولید انسولین خود را افزایش می‌دهد. هدف این افزایش ترشح انسولین جنینی تنظیم متابولیسم گلوکز است، اما باعث رشد نیز می‌شود. نیاز مداوم به انسولین، همراه با استرس متابولیک ناشی از هیپرگلیسمی، پانکراس جنین و سایر اندام‌های حیاتی را تحت فشار قرار می‌دهد و در نتیجه منجر به IUGR می‌شود [۲۵].

علاوه بر این، دیابت بارداری منجر به عدم تعادل هورمونی و متابولیک، از جمله: افزایش سطح انسولین، فاکتور رشد شبه انسولین (IGF) و سایر هورمون‌های محرک رشد می‌شود. این عدم تعادل می‌تواند رشد جنین را بیش از حد تحریک کند، که در صورت ترکیب با عوامل دیگر، در نهایت منجر به IUGR می‌شود [۱۲].

جالب توجه است، التهاب مزمن، که اغلب در افراد مبتلا به دیابت دیده می‌شود، می‌تواند منجر به التهاب سیستمیک و جفت گردد. این محیط التهابی با ایجاد اختلال در عملکرد جفت، انتقال مواد مغذی و اکسیژن به جنین، تأثیر مضر بر رشد جنین دارد [۱۴].

پاتوفیزیولوژی اینکه چگونه دیابت بارداری منجر به IUGR می‌شود، بدون شک چند وجهی است و شامل یک تداخل ظریف از عواملی چون: هیپرگلیسمی مادر، هیپرانسولینمی جنین، اختلال عملکرد جفت، تغییرات عروقی، و عدم تعادل متابولیک و هورمونی ناشی از آن است. نتیجه کلی جنینی است که بسته به مرحله و شدت دیابت بارداری، کفایت کنترل قند خون و عوامل مختلف فردی، رشد بیش از حد (ماکروزومی) و رشد محدود (IUGR) را تجربه می‌کند. مدیریت دیابت بارداری از طریق مراقبت‌های پزشکی مناسب، مانند: نظارت بر گلوکز و انسولین‌درمانی در صورت لزوم، برای به حداقل رساندن خطر IUGR و ارتقاء رشد مطلوب جنین بسیار مهم است [۱۵].

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، مجموعه شواهد قویاً نشان می‌دهند، که ارتباط قابل توجهی بین دیابت بارداری و IUGR وجود دارد. زنانی که به دیابت بارداری مبتلا هستند با خطر بالای IUGR روبرو هستند و به نظر می‌رسد این وضعیت به نوبه خود، پیشرو بالقوه‌ای برای ایجاد دیابت نوع ۲ در آینده باشد. این یافته‌ها بر اهمیت نظارت دقیق و مدیریت موثر دیابت بارداری برای کاهش خطر IUGR و عوارض مرتبط با آن تأکید می‌کنند. همانطور که ما چشم انداز این مطالعات و پیامدهای آنها را می‌بینیم، هدف ما این است که به متخصصان مراقبت‌های بهداشتی، محققان و سیاست‌گذاران درک جامعی از رابطه پیچیده بین دیابت بارداری و IUGR، با پیامدهای گسترده برای سلامت مادر و کودک ارایه دهیم، و در نتیجه تصمیمات آگاهانه‌تر گرفته می‌شوند و کیفیت مراقبت‌های بالینی افزایش می‌یابند.

تأیید به اخلاقی

این مطالعه مروری، ملاحظات اخلاقی در بر ندارد.

تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

منابع مالی

حمایت مالی این مطالعه توسط مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، صورت پذیرفته است.

شناسه اراکید نویسندگان

ابوطالب صرمی <http://orcid.org/0000-0003-4191-6624>
محمد رضا ناطقی <https://orcid.org/0000-0001-5754-0516>

analysis of the CONCEPTT trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):96.

منابع:

۱۰. Sabri A, Lai D, D'Silva A, Seeho S, Kaur J, Ng C, et al. Differential placental gene expression in term pregnancies affected by fetal growth restriction and macrosomia. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(2):173-80.
۱۱. Sibiak R, Jankowski M, Gutaj P, Mozdziak P, Kempisty B, Wender-Ozegowska E. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med*. 2020;9(4).
۱۲. Lewandowska M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses. *Nutrients*. 2021;13(4).
۱۳. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):e128-e44.
۱۴. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(4):e00285.
۱۵. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Among Pregnant Individuals With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2014-2020. *Jama*. ۲۰۲۲;۳۲۷(۱۴):۱۳۵۶-۶۷.
۱۶. Thekkedathu VC. Maternal and Placental Risk Factors Associated With Intrauterine Growth Restriction and the Perinatal Outcomes. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. 2015.
۱۷. Nisar S. Doppler evaluation of IUGR babies at a tertiary hospital. *Hypertension*. 5:5.
۱۸. Gao X, Lin S, Jiang P-Y, Ye MY, Chen W, Hu CX, et al. Gestational Cholestasis Induced Intrauterine Growth Restriction Through Triggering IRE1 α -mediated Apoptosis of Placental Trophoblast Cells. *The Faseb Journal*. 2022.
۱. Davenport MH, Meah VL, Ruchat SM, Davies GA, Skow RJ, Barrowman N, et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1386-96.
۲. Mao Y, Zhang C, Wang Y, Meng Y, Chen L, Dennis CL, et al. Association Between Paternal Age and Birth Weight in Preterm and Full-Term Birth: A Retrospective Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:706369.
۳. Maulik D. Fetal growth restriction and macrosomia: an apparently intriguing combination. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003;13(3):145-6.
۴. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction--genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):371-8.
۵. Romero R, Kingdom J, Deter R, Lee W, Vintzileos A. Fetal Growth: Evaluation and Management. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2s):S608.
۶. Dumolt JH, Powell TL, Jansson T. Placental Function and the Development of Fetal Overgrowth and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):247-66.
۷. Hong M, Liang F, Zheng Z, Chen H, Guo Y, Li K, et al. Weight gain rate in the second and third trimesters and fetal growth in women with gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):424.
۸. Kajdy A, Modzelewski J, Herman K, Muzyka-Placzynska K, Rabijewski M. Growth charts and prediction of abnormal growth - what is known, what is not known and what is misunderstood. *Ginekol Pol*. 2019;90(12):717-21.
۹. Meek CL, Corcoy R, Asztalos E, Kusinski LC, López E, Feig DS, et al. Which growth standards should be used to identify large- and small-for-gestational age infants of mothers with type 1 diabetes? A pre-specified

۱۹. Novitskaya T, Baserga M, Caestecker MPd. Organ-Specific Defects in Insulin-Like Growth Factor and Insulin Receptor Signaling in Late Gestational Asymmetric Intrauterine Growth Restriction in Cited1 Mutant Mice. *Endocrinology*. 2011.
۲۰. Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, Eastabrook G. Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):176-92.
۲۱. Brown HL, Smith GN. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):487-95.
۲۲. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(2):267-79.
۲۳. Fasoulakis Z, Koutras A, Antsaklis P, Theodora M, Valsamaki A, Daskalakis G, et al. Intrauterine Growth Restriction Due to Gestational Diabetes: From Pathophysiology to Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59.(6).
۲۴. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041718.
۲۵. Joo EH, Kim YR, Kim N, Jung JE, Han SH, Cho HY. Effect of Endogenic and Exogenic Oxidative Stress Triggers on Adverse Pregnancy Outcomes: Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, Gestational Diabetes Mellitus and Preterm Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22.(18).