

Korelasi antara HOMA-IR Ibu Diabetes Mellitus Gestasional Trimester Tiga dengan Luaran Maternal dan Neonatal

Hermanto TJ¹, Sony W,²DPP Banjarnahor¹

¹Departemen-SMF Obstetri dan Ginekologi, FK Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya

²Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Kehamilan merupakan kondisi "diabetogenic" yang ditandai dengan hiperglisemia postprandial, hipoglisemia puasa dan resistensi insulin. Pada sekitar 2-4% ibu hamil tidak dapat mengkompensasi keadaan ini sehingga menimbulkan diabetes mellitus gestasional(DMG). Patofisiologi DMG masih belum jelas sampai saat ini. HOMA adalah salah satu cara untuk mengukur beratnya resistensi insulin. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis korelasi antara HOMA IR dan BMI pada trimester ke-3 dan luaran neonatal pada kehamilan dengan diabetes gestasional. Manfaat penelitian adalah dapat lebih memahami patofisiologi DMG. Metode yang digunakan adalah observasional-cross sectional. Setelah memberi informasi dan meminta persetujuan dan serta kelayakan etis, 12 wanita hamil- yang diskruining dan didiagnosis sebagai DMG menggunakan metode 2 langkah seperti yang disarankan oleh ADA dan ACOG 2003, dipilih untuk penelitian. Terapi medis dan gizi dilakukan di klinik rawat jalan DM. Antenatal care, dilakukan pada Unit Kehamilan Risiko Tinggi Departemen Obstetri dan Ginekologi. Monitor Glukosa dilakukan setiap minggu, pendekatan tim diberlakukan. HOMA IR diperiksa dengan mengambil plasma darah ibu di trimester ketiga kehamilan. Waktu kelahiran, luaran maternal dan neonatal dicatat dan dianalisis. Pemeriksa dan para peneliti tidak mengetahui hasilnya. Hasil dari penelitian ini menunjukkan: semua subjek melahirkan pervagina, didapatkan satu kasus makrosomia yang mengalami distosia bahu dan berakhir dengan kematian neonatal. Rerata glukosa adalah 95,3% mg%, insulin 10,5, HOMA-IR 2,4, tidak didapatkan IUGR, kematian mendadak, malformasi kongenital dan hipoglisemia pada semua neonatus. Berat badan lahir rata-rata adalah 3758 g, kadar glukosa neonatal 82,4 mg%, bilirubin.8, dan Ht 62. Kesimpulan, semakin tinggi HOMA-IR ibu maka semakin tinggi berat badan lahir, kadar bilirubin serum, dan kadar hematokrit bayi, namun semakin rendah kadar glukosa serumnya.(MOG 2012;20:122-126)

Kata kunci: kehamilan, diabetes gestasional, HOMA-IR, luaran ibu dan bayi

ABSTRACT

Pregnancy is a diabetogenic state characterized by facilitated anabolism, accelerated starvation and insulin resistance. In 2-4% of pregnant women cannot compensate these condition and suffered gestational diabetes. Pathophysiology of gestational diabetes remains unclear. HOMA-IR is one methode to measure the level of insulin resistance. The purpose of this study was to analyze the correlation between HOMA-IR and maternal and neonatal outcome in pregnancies with gestational diabetes. The methode used was observational-cross sectional. After inormed consent and and ethical clearance, 12 pregnant women who were screened and diagnosed in two steps methode for DMG suggested by the ADA and ACOG were selected for the study. Medical and nutritional therapy were performed at DM outpatient clinics. Antenatal care, were performed at High Risk Pregnancy unit of the Departement of Obstetrics and Gynecology. Glucose monitoring done every week conducted by a team. Maternal blood plasma were taken and HOMA IR were analyzed in the third trimester of pregnancy. At delivery, maternal and neonatal outcome were analyzed. Both the examiner and the investigators were blinded to the results. The results of this study showed: Mean glucose was 95.3% mg%, insulin was 10.5, HOMA-IR 2.4. All subjects delivered their babies vaginally. There was one macrosomia and shoulder dystocia ended in neonatal death. No IUGR, sudden death, congenital malformations and hypoglycemia were found in all subjects. Average birth weight: 3758 g, neonatal glocose: 82.4 mg%, bilirubin: 0.8, and Ht 62. In conclusion,the higher the HOMA-IR of the mother, the higher the birtweight, the serum bilirubin level, and the hematocrit level of the infant, but the lower the serum glucose level of the infant.(MOG 2012;20:122-126)

Keywords: pregnancy, gestational diabetes, HOMA-IR, maternal and neonatal outcomes

Correspondence: Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya, dharma_obgyn@ymail.com, daobgyn@gmail.com

PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes pada semua kelompok usia secara luas saat ini diperkirakan 2,8% pada tahun 2000 dan akan mencapai 4,4% pada tahun 2030. Jumlah penderita

akan mengalami peningkatan dari 171 juta penderita pada tahun 2000 akan menjadi 366 juta penderita pada tahun 2030. Prevalensi diabetes memang lebih tinggi pada pria, namun dilihat dari jumlah penderita, wanita lebih banyak dibandingkan dengan pria.¹ Wanita hamil

yang mengalami diabetes mellitus di Amerika Serikat mencapai 4% dengan 88% adalah diabetes gestasional, sedangkan 12% adalah diabetes pragestasional.² Untuk Indonesia, WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Di RSUD Dr Soetomo, angka kejadian diabetes mellitus gestasional selama tahun 1991 adalah 12 penderita dari 602 penderita (1,99%) yang dilakukan skrining dan meningkat menjadi 1 dari 75 ibu hamil pada tahun 2010. Pada tahun 2006, didapati 1,42% kasus DMG dari seluruh persalinan.^{3,4,5}

Insidens DMG telah mengalami peningkatan selama 6-8 tahun terakhir dan hal ini dikaitkan dengan epidemi obesitas. Diabetes mellitus gestasional memberikan dampak jangka panjang yaitu terjadinya diabetes tipe 2 terhadap ibu dan meningkatkan resiko terjadinya obesitas dan intoleransi glukosa pada keturunannya. Sekresi insulin yang tidak adekuat untuk mengatasi resistensi insulin akan menyebabkan hiperglikemia, yang terdeteksi pada skrining rutin kehamilan. Meskipun belum jelas, resistensi insulin yang kronis adalah komponen sentral dari patofisiologi DMG. Dari penelitian yang ada, disebutkan bahwa semakin berat tingkat resistensi insulin akan meningkatkan komplikasi ibu 1,5 kali. Sedangkan untuk bayi yang dilahirkan akan meningkatkan komplikasi sebanyak 1,75 kali dibandingkan dengan ibu yang lebih rendah tingkat resistensi insulinnya.⁶

Teknik *hyperinsulinemic-euglycemic clamp* adalah *gold standard* untuk mengukur sensitivitas insulin. Namun karena teknik ini mahal, perlu banyak waktu, dan perhatian intensif, menjadikan teknik ini kurang praktis. Beberapa pemeriksaan alternatif seperti *frequently sampled IV glucose tolerance test* (FSIVGTT), *insulin tolerance test* (ITT), *insulin sensitivity test* (IST) dan *continuous infusion of glucose with model assessment* (CIGMA). Sayangnya, semua metode ini memerlukan akses intra vena dan venapungsi yang multipel. Terdapat beberapa teknik pemeriksaan lain yang tidak invasif seperti *Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment* (CIGMA), dan *Oral Glucose Tolerance Test* (OGTT). Selain itu metode puasa untuk meniai sensitivitas insulin seperti pengukuran Insulin puasa, *Glucose/Insulin Ratio* (G/I ratio), *Homeostatic Model Assessment* (HOMA), *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI) dan *Insulin Sensitivity Index*. Namun yang sering digunakan adalah HOMA untuk menilai sensitivitas insulin setelah pengobatan.^{7,8}

Ozimen dalam penelitiannya terhadap 271 pasien ibu hamil yang diperiksa HOMA-IR saat usia kehamilan 10-14 minggu dibandingkan dengan hasil tes toleransi glukosa pada trimester 2, mendapatkan pasien yang

DMG mempunyai nilai HOMA-IR lebih besar dengan nilai *Cut-off* sebesar 2,60.⁹

Pedersen mengatakan dalam hipotesanya bahwa akan menyebabkan hiperglikemia pada fetus oleh karena glukosa dapat melewati sawar plasenta. Kondisi hiperglikemia pada fetus akan merangsang respon insulin fetus melalui stimulasi pankreas, sehingga produksi insulin fetus meningkat. Hiperinsulinemia pada fetus akan bertanggung jawab terhadap fetopati diabetes seperti makrosomia, hipoglikemia neonatus, hipokalsemia, hipomagnesemia, hiperbilirubinemia, sindroma distres napas, dan lain-lain.¹⁰

Data epidemiologi mengindikasikan bahwa lingkungan intra uterin yang suboptimal diperkirakan akan menyebabkan penyakit kronis pada masa depan. Faktor prenatal yang mengganggu pertumbuhan fetus in utero bekerja dalam jangka panjang, dan kemungkinan sebagian bertanggung jawab terhadap terjadinya obesitas, diabetes, hipertensi, resistensi insulin, dan penyakit kardiovaskuler.¹¹

Diabetes gestasional juga meningkatkan insiden makrosomia 2 kali lipat dibandingkan dengan kehamilan normal. Disamping itu makrosomia juga meningkatkan risiko pemanjangan kala 2 persalinan, persalinan operatif, trauma intranatal (distosia bahu) yang kadang berakibat kematian. Disebutkan juga risiko kelahiran prematur meningkat tiga kali lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal.¹³

Reccurance rate DMG dilaporkan mencapai 30-70% dan insiden *overt diabetes* mencapai 35,2-73%. Oleh karena itu diabetes dalam kehamilan termasuk dalam risiko tinggi terjadinya luaran neonatal yang tidak diinginkan. Walaupun demikian beberapa studi tidak menunjukkan hubungan langsung antara DMG dan luaran tersebut, dan masih banyak kontroversi seputar DMG berasosiasi dengan luaran yang tidak diinginkan seperti distres napas, kelainan kongenital, *neonatal jaundice*, dan seksio sesarea.¹³ Target terapi terhadap wanita dengan DMG adalah untuk menormalkan lingkungan metabolisme ibu untuk menghasilkan bayi normal yang sehat. Terapi yang diberikan seharusnya dibuat untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas ibu dan bayi.¹³ Pada penelitian ini kami akan meneliti korelasi antara HOMA-IR ibu dengan DMG saat trimester tiga dan luaran maternal dan neonatal.

BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini merupakan suatu studi analitik observasional dalam bentuk desain pengamatan sewaktu (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di Kamar

Bersalin RSUD Dr Soetomo Surabaya, Poli Hamil 1 dan Poli Hamil 2 RSUD Dr Soetomo Surabaya. Penelitian dilaksanakan mulai bulan Juli-Desember 2009. Kriteria inklusi adalah DMG aterm tunggal usia < 35 tahun. Kriteria eksklusi adalah kehamilan dengan penyakit penyerta yang lain seperti hipertensi kronis, penyakit ginjal, infeksi, autoimun, preeklampsia, perdarahan, kematian janin dalam rahim, dan Ibu yang menolak mengikuti penelitian ini. Subyek penelitian adalah 12 orang.

Ibu hamil yang berpartisipasi dalam penelitian ini dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberi penjelasan tentang tujuan dan manfaat penelitian ini, kemudian dimintakan pernyataan bersedia mengikuti penelitian ini. Pada masing-masing subyek penelitian dilakukan pengambilan darah ibu pada trimester 3 saat melakukan pemeriksaan antenatal di poli hamil 1 atau poli hamil 2 RSUD Dr Soetomo. Pengambilan darah vena sebanyak 5 cc dilakukan untuk pengukuran kadar glukosa serum puasa dan kadar insulin puasa. Hasil pengukuran ini akan disimpan di laboratorium hingga saat hendak dilakukan penghitungan statistik. Kemudian pada saat persalinan dilakukan pengambilan darah tali pusat sebanyak 5 cc untuk menilai darah rutin, kadar bilirubin, dan kadar glukosa. Pengukuran berat badan lahir dan penetapan nilai Apgar bayi dilakukan oleh sejawat bagian Ilmu Kesehatan Anak yang sedang bertugas. Hasil yang didapat berupa data kuantitatif untuk kadar glukosa darah, insulin, bilirubin, darah rutin dan berat badan lahir, serta data kualitatif untuk nilai Apgar. Setiap hasil laboratorium akan disimpan sementara di laboratorium tersebut hingga saat penghitungan statistik akan dilakukan. Sementara itu bila hasil tersebut diperlukan oleh sejawat lain yang merawat, akan diberikan langsung oleh petugas laboratorium kepada sejawat yang bersangkutan dalam sebuah amplop tertutup.

Data penelitian dicatat di formulir pengumpul data yang dirancang khusus untuk penelitian (lihat lampiran). Dan dilakukan uji statistik dengan uji korelasi Pearson menggunakan *software* SPSS. Kelayakan etik didapatkan dari komisi etik untuk penelitian ilmu dasar/klinik di RSUD Dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Juli sampai Desember 2009 di Poli Hamil dan Kamar Bersalin RSUD Dr Soetomo/Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Sampel yang digunakan adalah 12 orang pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05 sehingga bila uji statistik didapatkan harga $p < 0,05$ dikatakan bermakna, sedangkan bila didapatkan harga $p > 0,05$ dikatakan tidak bermakna. Sebelum dilakukan analisis statistik, variabel penelitian dilakukan uji

normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov satu sampel. Hasil uji normalitas untuk semua variabel penelitian adalah normal sehingga uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi Pearson

Rata-rata usia dari subyek penelitian ini adalah $28,08 \pm 3,3$ th, dengan frekuensi gravida yang terbanyak adalah gravida ke 2 sebanyak 7 penderita (58%). Kadar glukosa serum ibu sewaktu pengambilan sampel darah pada saat trimester 3 masih dalam batas normal, dan rata-rata kadar insulin serum ibu juga masih dalam batas normal. HOMA-IR ibu subyek penelitian adalah $2,47 \pm 0,1$ dimana 4 orang penderita yang melebihi nilai tersebut. Berdasarkan BMI ibu pada subyek penelitian ini, didapatkan 4 orang ibu (33%) yang obese (BMI >30%) dan selebihnya mempunyai BMI 25-30% (*overweight*). Semua bayi dilahirkan secara pervaginam dengan nilai Apgar baik, kecuali satu bayi yang mengalami asfiksia berat oleh karena terjadi distosia bahu (> 4000 gr). Kadar glukosa bayi tidak ada yang mengalami hipoglikemia. Kadar bilirubin > 1.0 didapati pada satu orang bayi. Kadar hematokrit bayi baru lahir yang mengalami polisitemia didapati pada satu orang bayi. Hasil uji korelasi Pearson didapatkan harga $p=0,05$ dan kuat hubungan sebesar 0,576 yang artinya terdapat korelasi positif antara HOMA-IR ibu saat trimester tiga dengan Berat Badan Lahir bayi, semakin tinggi HOMA-IR maka semakin tinggi Berat Badan Lahir bayi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Insulin puasa adalah sebuah pemeriksaan yang tidak mahal, dan tidak memerlukan perhitungan matematika. Namun demikian, klinisi harus berhati-hati menginterpretasikan hasil tersebut, sehingga pemeriksaan ini tidak digunakan pada pasien-pasien dengan gangguan intoleransi glukosa atau diabetes.⁸

Rasio glukosa/insulin (G/I ratio) menjadi populer digunakan sejak pertama sekali diperkenalkan pada tahun 1998 karena dianggap lebih akurat mengukur sensitivitas insulin pada wanita dengan PCOS. Rasio glukosa dan insulin ini relatif mudah dihitung, yaitu nilai yang lebih rendah menggambarkan derajat yang resistensi insulin yang lebih tinggi. Nilai rasio < 4,5 telah menunjukkan sensitivitas 95% dan spesifisitas 84% untuk resistensi insulin pada wanita dengan PCOS dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁸ HOMA telah dipakai secara luas pada klinik-klinik penelitian. *Cut-off* untuk HOMA adalah 2,44. Resistensi insulin akan meningkat bila HOMA lebih besar dari nilai *cut off* tersebut. Hasil HOMA berkorelasi baik dengan teknik klem dan telah sering digunakan untuk menilai sensitivitas insulin setelah pengobatan. Selain itu, *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI)

dapat juga digunakan untuk pasien normoglikemi dan hiperglikemi. Beberapa peneliti menyebutkan QUICKI lebih bagus dibandingkan HOMA dalam menilai sensitivitas insulin, walaupun kedua nilai ini berkorelasi dengan baik.^{14,15}

Glukosa adalah substrat energi yang prinsip untuk plasenta dan fetus serta esensial untuk metabolisme dan pertumbuhan fetal. Glukosa mensuplai jaringan-jaringan tersebut dan diregulasi oleh mekanisme yang relatif kompleks yang membuat metabolismenya relatif konstan. Poin pertama dalam regulasi ini adalah pengaturan kadar glukosa ibu oleh peningkatan produksi glukosa ibu dan terjadinya intoleransi glukosa yang relatif dan resistensi insulin. Poin kedua adalah transfer glukosa ibu ke fetus oleh plasenta, yang disangga oleh pemakaian glukosa plasenta. Poin ketiga adalah produksi insulin oleh pankreas fetus, yang meningkatkan pemakaian glukosa antara jaringan yang sensitif dengan insulin (seperti otot, hati, jantung, dan jaringan lemak) dan akan meningkatkan volume dan kebutuhan glukosa selama kehamilan tua. Pengambilan glukosa ke jaringan fetus diatur oleh transporter glukosa yang akan meningkatkan atau menurunkan respon pada perubahan akut maupun kronis konsentrasi glukosa fetus dan IUGR.¹⁶

GLUT 1 dan GLUT 3 adalah molekul isoform yang dominan dari semua jenis pengangkut glukosa pada plasenta. GLUT 1 berada pada mikrovilus dan membran basal plasma dari sinsiotropoblas, sama seperti sel endothelium dan amnion. Lokasi ini memberikan regulasi transplasenta transport glukosa dari ibu ke plasma fetus, sama seperti kebalikannya ketika fetus menjadi relatif hiperglikemi terhadap ibunya. GLUT 1 diregulasi oleh keadaan seperti hipoksia dan hiperglikemia. Perubahan yang kronis kadar glukosa plasma, baik itu hiperglikemia atau hipoglikemia, secara umum mempunyai asosiasi dengan ekspresi yang berkurang. Hiperglikemia maternal menyebabkan pe-nurunan seluruh pengangkut glukosa plasenta. Kebalik-annya, hipoglikemia maternal menurunkan GLUT 1 tetapi tidak GLUT 3, menghasilkan peningkatan relatif kontribusi GLUT 3 pada pengangkut glukosa plasenta, yang akan menjaga pengiriman glukosa ke fetus ketika kadar glukosa ibu rendah. Pada studi in vitro, menunjukkan bahwa perubahan konsentrasi GLUT berhubungan dengan kapasitas transport, tetapi tidak pada studi in vivo.¹⁶

Selama kehamilan, plasenta tidak hanya menghasilkan hormon yang mengubah metabolisme karbohidrat dan lemak ibu, tetapi juga melakukan kontrol pasase glukosa, lemak dan protein tranplasenta, yang akan menjadi sumber nutrisi dan energi bagi pertumbuhan fetus. Insulin ibu tidak dapat melalui plasenta, kecuali

insulin tersebut berikatan dengan antibodi IgG. Oleh karena difusi glukosa melalui plasenta, tingkat glukosa maternal akan menentukan tingkat glukosa pada fetus. Ketika kadar glukosa plasma tinggi, fetus menjadi hiperglikemi, selanjutnya menstimulus pankreas fetus untuk menghasilkan kadar insulin dalam jumlah banyak. Oleh karena insulin adalah sebuah faktor pertumbuhan, maka kada insulin fetus yang tinggi akan meningkatkan pertumbuhan fetus intra uteri, yang berakibat bayi lahir besar masa kehamilan (LGA). Fetal hiperinsulinemia dapat pula menghasilkan hipoglikemia neonatal setelah anak tersebut lahir dan tidak lagi terpapar dengan kondisi hiperglikemi ibu.¹⁷ Penatalaksanaan wanita hamil dengan diabetes dengan insulin adalah untuk memelihara kadar glukosa ibu mendekati normal, akan mencegah terjadinya hiperinsulinemia fetus in utero dan menurunkan faktor resiko luaran fetus dan neonatus yang mengalami pertumbuhan fetus yang berlebih.¹⁷

KESIMPULAN

Semakin tinggi HOMA-IR ibu maka semakin tinggi berat badan lahir, kadar bilirubin serum, dan kadar hematokrit bayi, namun semakin rendah kadar glukosa serumnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. *Diabetes Care*. 2004; Vol. 27, No. 5, p: 1047-5385
2. Galerneau F, Inzucchi SE. Diabetes Mellitus in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2004; Vol. 31, Issue 4
3. Soegondo S, Rudianto A, Manaf A, Subekti I, Pranoto A, Arsana PM. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia. PB-PERKENI. 2006.
4. Hermanto TJ, Abadi A. Luaran perinatal kehamilan dengan Diabetes Mellitus Gestasi di RSUD Dr Soetomo. Penelitian untuk tugas akhir PPDS I. 1991.
5. Hermanto T J. 2001. Diabetes Mellitus Gestasional. Dari Sullivan-Mahan sampai PERKENI. Dari Gold Standard sampai Konsensus. Grahabik: Surabaya Diabetes Update VI.
6. Hermanto T J. 2002. Diabetes Mellitus Gestasional. Makalah untuk Buku Ajar K Feto-Maternal
7. Hermanto T J. 2002. Sekali Lagi tentang Diabetes Mellitus Gestasional. Pertemuan Ilmiah Tahunan POGI. Batu.
8. Hermanto TJ, Agung Pranoto. 2004. Konsensus Diabetes Mellitus dalam Kehamilan untuk

- pembentukan Tim DMK RSUD dr Soetomo Surabaya
9. Hermanto TJ. 2007. Diabetes Mellitus dalam Kehamilan: Patofisiologi. PIT POGI Mataram Juli
 10. Hermanto TJ. 2008. "Glucose Tolerance Test" – Aplikasi klinis dan Interpretasi. PIT KFM Jakarta Maret
 11. Hermanto TJ, Arifandi. 2008. Keberhasilan Penatalaksanaan Diabetes Pragestasional dengan Komplikasi Berat Presentasi Kasus.
 12. Hermanto TJ. Diabetic Keto Acidosis. PIT-KFM Batu Malang. 2009.
 13. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; Vol. 30, Supplement 2, p: S112-9
 14. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current Approaches for Assessing Insulin Sensitivity and Resistance In Vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 10. 2007; p: 1-45.
 15. Castracane VD, Kauffman RP. Controlling PCOS, Part 1: Assessing insulin sensitivity. *Contemporary OG/GYN*. 2003.
 16. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of Gestasional diabetes mellitus by use of homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Gynecology Endocrinology*. 2008; Vol. 24, No. 4, p: 224-9.
 17. Yogeve Y, Visser GHA. Obesity, gestasional diabetes and pregnancy outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 14. 2009; p: 77-84.
 18. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet & Gynecol*. 2008; p: 416-7
 19. Abolfazi M, Hamidreza TS, Narges M, Maryam Y. Gestational Diabetes and its association with unpleasant outcomes of pregnancy. *Pak J Med*. 2008; Vol 24, No 4, p: 566-70
 20. Jovanovic L. Gestational Diabetes Mellitus: The case for euglycemia. *Canadian Journal of Diabetes*. 2003; Vol 27, Number
 21. Foss MC. Comparison of homeostasis model assessment and quantitative insulin sensitivity check index with data from forearm metabolic studies for the in vivo assessment of insulin sensitivity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; Vol 37, p: 663-8.
 22. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, 2000.
 23. Hay WW. Placental-Fetal Glucose Exchange and Fetal Glucose Metabolism. *Transaction of The American Clinical and Climatological Association*. 2006; Vol 117, p: 321-40
 24. Trujillo AL. Insulin Analogs and Pregnancy. *Diabetes Spectrum*. 2007; Vol 20, No 2, p: 94-101.