

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Prim. mr sci.med. dr Milan D. Perović

**DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ ULTRAZVUČNOG
SKORA U OTKRIVANJU ŠEĆERNE BOLESTI
TRUDNICA**

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

SCHOOL OF MEDICINE

Prim.dr mr sci.med. Milan D. Perović

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF
ULTRASONOGRAPHIC SCORE IN
DETECTION OF GESTATIONAL DIABETES
MELLITUS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentor: Doc.dr Miroslava Gojnić Dugalić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,
Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije

Članovi komisije:

Prof.dr Miroslava Pervulov, predsednik, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet,
Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije

Doc.dr Aleksandra Jotić, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinika za
endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije

Prof.dr Atanasije Marković, profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski
fakultet

Datum odbrane: 13.07.2012.godine

ZAHVALNOST

Nova saznanja nisu rezultat spoznaje jednog čoveka, već plod saradnje više osoba. Ova doktorska disertacija, rezultat dugogodišnjeg rada i nekoliko naučnih studija publikovanih u vrhunskim međunarodnim časopisima, nije u tome izuzetak. Svoj intelektualni i drugi doprinos u ovom mukotrpnom poslu je nesebično dalo više osoba, kojima bi ovom prilikom hteo da izrazim duboku zahvalnost.

Hvala divnim trudnicama, bez čijeg strpljenja, entuzijazma i razumevanja važnosti ovog istraživanja, izvođenje ove doktorske disertacije ne bi bilo moguće.

Hvala Miroslavi Gojnić, mom uvaženom mentoru, koja se u dugogodišnjoj saradnji dokazala kao veliki čovek i prijatelj, koja je prototip idealnog spoja tri kamena temeljca svake univerzitetske klinike: iskusnog kliničara, izvrednog učitelja i veterana naučno-istraživačkog rada. Hvala ti što si me strpljivo vodila kroz naučno-istraživački rad, brzo proverila svaki moj nacrt, uvek bila dostupna, spremna da pomogneš, rešiš moje dileme, a uprkos brojnim obavezama koje imaš kao vrhunski lekar i humanista, posvećeni profesor, istaknuti naučnik, požrtvovana i brižna majka, supruga i ćerka.

Eliani Garalejić, mom „životnom i stručnom“ mentoru, koja mi je usadila ljubav prema ginekologiji. Hvala ti za smernice stručnog i ljudskog postupanja i ophođenja u najlepšoj i istovremeno najtežoj grani medicine. Hvala ti za veseo duh i pozitivno razmišljanje koje si mi usadila u teškim momentima i situacijama. Za mudre savete, ali i kritike, bez namere da me obeshrabre, već stimulišu da uvek težim boljem.

Biljani Arsić, prijatelju, za oštoumne analize stručnih, životnih, situacija, odnosa i pojava. Hvala ti za razumne savete i podršku u našim zajedničkim istraživanjima, za podstrek da istrajem u momentu kada sam dobio prvu negativnu recenziju, za to što si me uvažavala i odnosila se prema meni kao ravnopravnom kolegi čak i kada sam bio specijalizant i za još mnogo toga što ne može stati na ovaj papir.

Hvala mom prvom načelniku, Radoslavu Ninkoviću, strogom i pravičnom pedagogu, iskrenom prijatelju, koji me je nesebično uveo u ginekologiju i akušerstvo, pažljivo nadgledajući moje prve korake na ovom veličanstvenom putu.

Hvala Heleni Gardiner, za stimulisanje mog zanimanja za nauku, ljubav prema ultrasonografiji fetusa, za knjige sa prelepim posvetama koje mi je poklanjala.

Hvala roditeljima koji su mi postavili visoke životne kriterijume, što su mi omogućili da te kriterijume doznam i nadmašim, što je bilo moguće uz žrtvovanje sopstvenog komfora, stavljajući moje potrebe kao najvažnije među svim prioritetima. Hvala za veliku ljubav koju ste mi pružili i naučili da volim druge. Hvala vam što ste moj ponos i inspiracija i vama posvećujem ovu doktorsku disertaciju.

DIJAGNOSTIČKI ZNAČAJ ULTRAZVUČNOG SKORA U OTKRIVANJU ŠEĆERNE BOLESTI TRUDNICA

REZIME

Cilj: Evaluirati dijagnostičku pouzdanost i efikasnost ultrazvučnih markera gestacionog dijabetesa (GDM) i predloženog ultrazvučnog skora u otkrivanju GDM-a. **Metode:** 132 trudnice sa jednoplodnim trudnoćama gestacione starosti veće od 24. nedelje gestacije i prisutnim najmanje jednim faktorom rizika za GDM, bilo maternalnim ili vezanog za trudnoću, podvrgnute su ultrazvučnom pregledu, a nakon toga oralnom testu opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT). Ultrazvučni marker mereni ili determinisani tokom pregleda su: fetalno potkožno masno tkivo, asimetrična makrozomija, obim i širina fetalnog srca, debljina interventrikularnog septuma, nezreli placentalni izgled, intenzivirani fetalni disajni pokreti, polihidramnion i placentalna debljina. Svaki od prisutnih pomenutih markera dobio je jedan poen, a u cilju formiranja ultrazvučnog skora za otkrivanje šećerne bolesti trudnica (UGDS). **Rezultati:** Svi ultrazvučni markeri GDM-a su pozitivno korelirani sa bolešću, $P < 0.0001$. Najjači nezavisni prediktor GDM-a je nezreli placentalni izgled (RR 49.09 95% CI 7,04-342,28, $P < 0.0001$). Receiver operator characteristics (ROC) analiza demonstrirala je površinu ispod krive od 96.9%, potvrđujući dobru sposobnost UGDS-a da razlikuje patološke od normalnih vrednosti oGTT-a. Kao granična vrednost UGDS-a predložen je skor jednak ili veći od 4, koji rezultuje sveukupnom tačnošću od 92%, senzitivnošću od 93.2%, specifičnošću od 92%, pozitivnom prediktivnom vrednošću od 85,4% i negativnom prediktivnom vrednošću od 96,4%. **Zaključci:** Rezultati disertacije sugerišu da je UGDS dobar prediktor GDM-a. UGDS može biti dodatak trenutnim skrining metodama za detekciju GDM-a.

Ključne reči: skor, ultrasonografija, nezreli placentalni izgled, intenzivirani fetalni disajni pokreti, fetalno potkožno masno tkivo, asimetrična makrozomija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: ginekologija i akušerstvo

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ULTRASONOGRAPHIC SCORE IN DETECTION OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Objective: To evaluate diagnostic accuracy and efficiency of ultrasound markers of gestational diabetes (GDM) and propose an ultrasound based scoring system suitable for screening (UGDS). **Methods:** 132 women with singleton pregnancies and established maternal and/or pregnancy related risk factors for GDM were scanned at/or after 24 weeks gestation followed by administration of a 3 hour 100-gram oral glucose tolerance test (oGTT). A number of ultrasound markers were determined/measured, including fetal adipose subcutaneous tissue, asymmetrical macrosomy, cardiac circumference, cardiac width, and interventricular septum thickness, immature appearance of placenta, intensified breathing movements, polyhydramnios and placental thickness. Each ultrasound GDM marker was assigned one point to create the ultrasound gestational diabetes screening score (UGDS). **Results:** All ultrasound GDM markers were positively correlated to the disease $P < 0.0001$. The strongest independent predictor of GDM was an immature appearance of placenta (RR 49.09 95% CI 7,04-342,28, $P < 0.0001$). Receiver operator characteristics (ROC) showed an area under the curve of 96.9% confirming good ability of UGDS to discriminate between positive and negative oGTT. We propose a UGDS score of 4 providing diagnostic efficiency of 92%, sensitivity 93.2%, specificity 92%, positive predictive value 85,4% and negative predictive value 96,4%. **Conclusions:** This study suggests that UGDS is a good predictor of GDM. UGDS may be an adjunct to current screening tools for GDM.

Key words: score, ultrasonography, immature appearance of placenta, intensified fetal breathing movements, fetal subcutaneous adipose tissue, asymmetric macrosomy

Scientific field: medicine

Major in: obstetrics and gynaecology

SADRŽAJ

1.UVOD	1
1.1 Definicija šećerne bolesti trudnica	1
1.2 Rizične grupe za nastanak šećerne bolesti trudnica	2
1.3 Skrining procedure	5
1.3.a Etičke implikacije skrining procedura	5
1.3.b Mane i neželjeni efekti skrining procedura	5
1.3.c Neadekvatna upotreba i zloupotreba skrining procedura	6
1.3.d Kriterijumi skrininga	8
1.3.e Procena validnosti skrining metoda	9
1.3.f Određivanje cut-off vrednosti skrining metode, odnosno određivanje kompromisa između senzitivnosti i specifičnosti	10
1.3.g Prevalenca i prediktivna vrednost	11
1.3.h Zaključak	12
1.4 Skrining šećerne bolesti trudnica	12
1.4.a Kontroverze skrininga šećerne bolesti trudnica	13
1.4.b Univerzalni ili selektivni skrining šećerne bolesti trudnica	16
1.4.c Metode skrininga šećerne bolesti trudnica	19
1.4.d Alternativni skrining testovi pomoću glikemijskih vrednosti	20
1.4.e Serumski glikozilirani proteini u skriningu šećerne bolesti trudnica	21
1.5. Dijagnostika šećerne bolesti trudnica	22
1.5.a Istorijat i razvoj oGTT-a	23
1.5.b Način pripreme i izvođenja oGTT-a, tumačenje rezultata	25
1.6 Informisani pristanak za dijagnostiku šećerne bolesti trudnica	26
1.7 Ultrasonografija u akušerstvu	27
1.8 Komponente ultrazvučnog pregleda koje se evaluiraju tokom rutinskog pregleda u drugom i trećem trimestru trudnoće	27
1.8.a Amniotic fluid index, AFI	28

1.8.b Ultrazvučno stadiranje placentalne zrelosti i debljine	28
1.8.c Fetalna biometrija i procena fetalnog rasta	29
1.8.d Evaluacija fetalnog srca na nivou četvorokomornog preseka	29
1.9 Komponente ultrazvučnog pregleda koje se rutinski ne evaluiraju, a lako i brzo se izvode i predmet su predloženog ultrazvučnog skora	30
1.9.a Fetalni respiratorni pokreti	30
1.9.b Potkožno masno tkivo fetusa	30
1.10 Ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica	31
1.10.a Asimetrična makrozomija ploda	31
1.10.b Povećane dimenzije fetalnog srca	32
1.10.c Povećana količina fetalnog masnog tkiva	32
1.10.d Intenzivirani disajni pokreti ploda	33
1.10.e Povećana količina plodove vode	33
1.10.f Povećane placentalne dimenzije i njen ultrazvučno nezreli izgled	34
2. RADNA HIPOTEZA	35
3. CILJEVI DISERTACIJE	35
4. MATERIJAL I METODOLOGIJA	36
5. REZULTATI	41
6. DISKUSIJA	53
6.1 Epidemiologija i karakteristike studijske populacije	53
6.2 Ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica	55
6.2.a Zadebljanje potkožnog masnog tkiva	56
6.2.b Povećana placentalna debljina	58
6.2.c Placentalna nezrelost	62
6.2.d Polihidramnion	64
6.2.e Intenzivirani fetalni disajni pokreti	66
6.2.f Povećane dimenzije fetalnog srca	67
6.2.g Asimetrična makrozomija ploda	68

6.3 Dijagnostičke performanse ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica	70
6.4. Klinička primenljivost ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica	72
6.4.a Otkrivanje većeg broja obolelih trudnica	74
6.4.b Skraćivanje vremena potrebnog za postavljanje dijagnoze	76
6.4.c Značaj otkrivanja većeg broja trudnica obolelih od gestacionog dijabetesa	79
6.5 Procena pouzdanosti ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica	80
7. ZAKLJUČCI	82
8. LITERATURA	84
Spisak skraćenica	122
9. BIOGRAFIJA AUTORA	123
PRILOZI	125

1. UVOD

1.1 Definicija šećerne bolesti trudnica

Šećerna bolest trudnica ili Gestational Diabetes Mellitus (GDM) je dijabet koji je nastao ili je prvi put otkriven tokom trudnoće. GDM ne uključuje samo bolest otkrivenu zahvaljujući uobičajenom skrining procesu između 24. i 28. nedelje trudnoće, već obuhvata i bilo koji tip dijabetesa koji je prvi put dijagnostikovao u trudnoći (Kelly et al, 2005). Značaj GDM-a leži u njegovom uticaju na perinatalni morbiditet (PMb) i mortalitet (PMt). Pored toga, GDM identifikuje rizik nastanka dijabetes melitusa tipa 2 (T2DM) kasnije tokom života. Globalne epidemijske razmere koje T2DM dobija, zahtevaju primenu radikalnih preventivnih mera, kako bi smanjili stope njegovog mortaliteta i morbiditeta. Stope PMt i PMb u trudnoćama komplikovanim GDM-om su značajno varirale tokom proteklih nekoliko decenija. Danas su slične onima u opštoj populaciji trudnica, što savremena medicinska „mudrost“ pripisuje pravovremenoj dijagnozi i tretmanu GDM-a (Cunningham, 2010; Maternal-fetal medicine Committee, Medico-Legal Committee, 2000).

Upravo maternalne i fetalne komplikacije uzrokovane hiperglikemijom trudnice čine dijagnozu GDM-a esencijalnom. Rani tretman GDM-a poboljšava perinatalni ishod. Da bi smo lečili neki asimptomatski entitet, kao što je GDM, prvo moramo obaviti skrining, a potom postaviti i dijagnozu.

1.2 Rizične grupe za nastanak šećerne bolesti trudnica

U cilju smanjenja opterećenja zdravstvenog sistema nastalog uvođenjem skrininga svih trudnica na gestacioni dijabetes, takozvanog univerzalnog skrininga, razvijen je koncept selektivnog skrininga. Selektivni skrining, originalno osmišljen na osnovu podataka iz lične i porodične anamneze, ima za cilj identifikaciju visoko-rizične populacije koja bi bila podvrgnuta skriningu, umesto testiranja svih trudnica univerzalnim skriningom (SOGC Committee Opinion no.1, 1992; O'Sullivan et al, 1973). Na taj način su definisane grupe žena sa različitim nivoom rizika nastanka GDM-a.

Svakodnevna klinička zapažanja da se GDM češće javlja u pojedinim populacijama, potvrđena su brojnim epidemiološkim studijama. Populacije žena sa visokim rizikom nastanka šećerne bolesti u trudnoći nazvane su visoko-rizičnim grupama. Vodiči dobre kliničke prakse, kao detaljne preporuke odgovarajućih medicinskih udruženja, imaju za cilj pružanje pomoći kliničarima u donošenju odluka vezanih za adekvatan tretman određenih bolesti. Oni su praktično sredstvo prevođenja dokaza medicine zasnovane na dokazima, evidence-based medicine (EBM), u smernice za tretiranje bolesti u cilju unapređenja njenog ishoda. Veliki broj nacionalnih i internacionalnih stručnih udruženja bio je angažovan u formiranju vodiča vezanih za skrining, dijagnostiku i lečenje GDM-a (Berger et al, 2002). Najveći broj smernica dobre kliničke prakse je podelilo trudnice u grupe visokog i niskog rizika, dok ostala pacijente klasifikuju u grupe niskog, srednjeg i visokog rizika za nastanak GDM-a (Naylor et al, 1997).

Na osnovu multivarijantne regresione analize, veliki broj studija je kao nezavisne kliničke prediktore GDM-a identifikovao starost pacijenta, rasu i indeks telesne mase, odnosno body mass index (BMI). Pored ovih, postoje i drugi prediktori. Jedan od njih je sindrom policističnih jajnika (PCOS) (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; American Diabetes

Association, 2004; Metzger et Coustan, 1998). Međutim, neke studije nisu potvrdile značaj ovog sindroma u predikciji bolesti (Mikola et al, 2001; Bjercke et al, 2002). Neželjeni ishodi prethodnih trudnoća takođe imaju prediktivnu vrednost u nastanku GDM-a i T2DM. U njih spadaju rođenje deteta porođajne mase veće od 4000 g i mrtvorodenost nepoznatog uzroka. Trudnoća je vid „skrining testa“ kasnijeg nastanka dijabetesa u životu. Određene fiziološke promene u trudnoći predstavljaju kratkotrajni izlet organizma u metabolički sindrom. To su relativna insulinska rezistencija, hiperlipidemija i porast koncentracija faktora koagulacije. Takođe, up-regulacija inflamatorne kaskade i leukocitoza kao fiziološke promene u trudnoći, su istovremeno promene koje van stanja graviditeta predstavljaju prepoznati dodatni faktor rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti. C-reaktivni protein, interleukin-6 i leukocitoza su nezavisni prediktori kardiovaskularne bolesti i dijabetesa, potvrđeni u velikom broju studija. Pomenute fiziološke promene u graviditetu rezultat su direktnog ili indirektnog dejstva hormona i imaju za cilj povećanje količine masnog tkiva organizma početkom trudnoće i njegove brze mobilizacije u drugoj polovini graviditeta. Ove promene predstavljaju fiziološki “stres” test maternalnog karbohidratnog i lipidnog metabolizma i vaskularne funkcije. Zato, neželjeni ishodi trudnoće predstavljaju indikatore metaboličkih i vaskularnih bolesti koje će se javiti kasnije u životu (Sattar et Greer, 2002).

Sami podaci o faktorima rizika dobijenih iz akušerske, lične i porodične anamneze rezultuju senzitivnošću od 50% i specifičnošću od 50% u detekciji GDM-a (O’Sullivan et al, 1973; Lavin et al, 1981; Marquette et al, 1985; Coustan et al, 1989). To znači da polovina obolelih trudnica anamnestički ne daje podatke o postojanju pomenutih faktora rizika, dok polovina zdravih trudnica ima jedan ili više faktora rizika GDM-a. Nešto bolje vrednosti ovih dijagnostičkih parametara nađene su u studijama O’Sullivana i Coustana. Senzitivnost se kretala oko 63% i specifičnost oko 56%, kada je predikcija GDM-a obavljena samo na osnovu faktora

rizika (O'Sullivan et al, 1973; Coustan et al, 1989). Zbog ovako niske senzitivnosti, većina organizacija i udruženja koja se bavi problemima dijabetesa i trudnoće je do 1995. godine snažno podsticala primenu univerzalnog GDM skrininga.

Trudnice se u visoko-rizičnu populaciju svrstavaju na osnovu anamnestičkih podataka o postojanju faktora rizika, ali i ako su u aktuelnoj trudnoći razvile pojedina stanja, za koja je dokazano da se često javljaju u trudnoći komplikovanoj GDM-om. Karakteristike koje determinišu asimetričnu akceleraciju fetalnog rasta, polihidramnion i određeni vidovi fetalnog ponašanja (na primer, intenzivirani fetalni respiratorni pokreti) predstavljaju moguće ultrazvučne prediktore GDM-a u trudnoći.

Iz didaktičkih razloga, faktori rizika za GDM su podeljeni na maternalne i na faktore rizika u aktuelnoj trudnoći .

Maternalni faktori rizika obuhvataju:

- BMI veći od 30 kg/m²
- Telesna masa majke na rođenju
- Rođenje bebe sa porođajnom masom većom od 4000 g u nekoj od prethodnih trudnoća
- GDM u nekoj od prethodnih trudnoća
- Porođična istorija dijabetesa (rođak prvog kolena)
- Etnička i rasna pripadnost populaciji sa visokom prevalencom dijabetesa: Južna Azija (Indija, Pakistan ili Bangladeš), Bliski Istok (Saudijska Arabija, Ujedinjeni Arapski Emirati, Irak, Jordan, Sirija, Oman, Katar, Kuvajt, Liban, Egipat) i crna populacija Karibskih ostrva
- Postojanje PCOS-a
- Prethodne trudnoće završene spontananim pobačajima
- Postojanje klinički ili laboratorijski manifestnog metaboličkog sindroma
- Postojanje obolenja kao što su acantosis nigrans i Hashimoto tireoiditis
- upotreba kortikosteroida u lečenju neke osnovne bolesti

Faktori rizika u aktuelnoj trudnoći su:

- Postojanje asimetrične akceleracije fetalnog rasta
- Polihidramnion

1.3 Skrining procedure

1.3.a Etičke implikacije skrining procedura

Iako široko primenjivan u savremenoj medicinskoj praksi, skrining je često zloupotrebljavan ili neshvaćen na pravi način (Grimes i Schulz, 2002). Prilikom uspostavljanja neke skrining procedure se sa etičkog stanovišta nameću dva važna pitanja: koje su mane skrining metoda i da li one nose neželjene efekte?

Skrining procedure se uglavnom izvode u zdravoj i naizgled zdravoj populaciji, koja se zbog izostanka tegoba ne javlja lekaru. Zato, medicinski i etički standardi neophodni za implementaciju skrining metoda zahtevaju znatno više kriterijume u odnosu na uspostavljanje dijagnostičke metode.

1.3.b Mane i neželjeni efekti skrining procedura

- a) Skrining metode mogu biti nezgodne za izvođenje (O'Sullivanov test), neprijatne (sigmoidoskopija i kolonoskopija) ili skupe (mamografija).
- b) Nedovoljno pouzdani rezultati skrininga mogu voditi ka definitivnim invazivnim dijagnostičkim intervencijama, koje nose rizik komplikacija (Grimes et Schulz, 2002). Takav je bio prenatalni skrining hromozomopatija samo na osnovu starosne dobi trudnice, koji je u postavljanju definitivne prenatalne dijagnoze zahtevao primenu amniocenteze, koja nosi rizik pobačaja. Zato je razvijen unapređen skrining program koji je u sebi inkorporirao procenu rizika na osnovu starosne dobi, merenja serumskih

koncentracija markera fetalnih aneuploidija i debljine nuhalne translucence. To je značajno smanjilo stope lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata skrininga i broj trudnica izloženih rizicima amniocenteze.

- c) Neke skrining metode su za posledicu imale lečenje testiranih osoba, što se ispostavilo štetnim. Medikamentozno lečenje hiperholesterolemije (što nije bolest, već faktor rizika nastanka nekih bolesti) je dovelo do porasta mortaliteta od 17% kod lečenih sredovečnih osoba (Sackett et al, 1991).

1.3.c Neadekvatna upotreba i zloupotrebe skrining procedura

Postoje četiri vida neadekvatne upotrebe skrining procedura:

1. Nepotrebno testiranje, koje je sve učestalije u medicinskoj praksi. Broj metoda koje se obavljaju na zahtev „konzumenata“ zdravstvenih usluga i njihov obim su u poslednjoj deceniji eskalirali. One su obično skupe, a odvlače vreme i pažnju zdravstvenih radnika i pacijenata sa skrining procedura čija je vrednost potvrđena „evidence-based“ medicinom. Takođe, mogu stvoriti neopravdanu sigurnost ili nepotrebnu anksioznost pacijenata i mogu voditi nepotrebim dijagnostičkim procedurama, koje nose rizik komplikacija (Caliskan et al, 2004).
2. Nedovoljno korišćenje pouzdanih skrining metoda, koje je često u populaciji osoba niskog socioekonomskog statusa ili osoba sa neadekvatnim zdravstvenim osiguranjem (Donohoe, 1998). Slaba primena skupe mamografije, rezultirala je uznapredovanijim stadijumom karcinoma dojke u momentu otkrivanja bolesti u odnosu na populaciju osoba dobrog socioekonomskog statusa, gde se procedura češće koristi (Li, 2005). Primer je i prenatalni skrining trizomije 21, gde je u populaciji osoba visokog socioekonomskog statusa veća stopa elektivnog prekida trudnoće (Khoshnood et al, 2006).

3. Rutinska primena skrining procedura čija efikasnost nije potkrepljena dokazima medicine zasnovane na dokazima. Primer je elektronsko praćenje srčane akcije ploda i materičnih kontrakcija, kardiokografija (CTG) i fetalna pulsna oksimetrija. CTG monitoring nije smanjio incidencu cerebralne paralize, ali je dokazana povezanost njegove primene i povećane stope carskih rezova (Greene, 2006; Clark et Hankins, 2003). Takođe, fetalna pulsna oksimetrija nije smanjila stopu carskih rezova, niti poboljšala stanje novorođenčeta na rođenju (Bloom, 2006). Uprkos ovome, one se rutinski koriste u najvećem broju bolnica.
4. Neopravdano česta primena dokazano uspešnih skrining procedura. Primer je fetalna ultrasonografija, koja je značajna za preciznu procenu gestacione starosti, dijagnostiku i evaluaciju višeplođnih trudnoća, detekciju genetskih i drugih anomalija fetusa. American College of Obstetrics and Gynecology smatra da njenu upotrebu u trudnoći urednog toka treba ograničiti na 3 pregleda, čak i kada postoji zahtev pacijenta za većim brojem pregleda (Sfakianaki et Copel, 2007). Najveći broj trudnica u SAD ima dva pregleda u trudnoći. Ovaj nivo ekspozicije ultrazvučnim talasima nikada nije doveo do neželjenih dejstava na plod, a obezbedio je visoku korist primenjene metode. Nažalost, neki parovi povedeni pomodarstvom i primerima slavni ličnosti su kupili ultrazvučne aparate koje koriste svakodnevno (Kritz, 2006). Postoje podaci iz nekih studija da prolongirana i česta upotreba fetalne sonografije može uzrokovati abnormalnosti u razvoju mozga, telesnoj masi i obrascima ponašanja (Volkin et Dargan, 2006). Iako nisu obavljene na ljudima, već na drugim kičmenjacima, the United States Food and Drug Administration je promociju i prodaju ultrazvučne opreme u cilju pravljenja fetalnih video zapisa u nemedicinske svrhe proglasio zabranjenim vidom korišćenja ove metode. Ovi stavovi su kasnije inkorporirani u zakonske regulative, te se njihovo nepoštovanje smatra kršenjem državnih zakona i regulativa (Volkin et Dargan, 2006; US Food and Drug Administration, 2005).

1.3.d Kriterijumi skrininga

Implementacija skrininga obavezuje njegovu evaluaciju sa aspekata same bolesti, proklamovane zdravstvene politike i skrining testa. Poznavanje prirode bolesti omogućava spoznaju da li postoji efikasan tretman u njenom lečenju, što je preduslov primene skrininga. Troškovi skrininga moraju biti manji od uštede koju donose rana dijagnoza i terapija. Sva postrojenja, uređaji i prostorije za izvođenje daljih dijagnostičkih i terapijskih procedura moraju budu dostupni. U protivnom, skrining je nepotreban, jer su mogućnosti postavljanja dijagnoze i adekvatnog lečenja limitirane. Takođe, sama akcija koja treba da usledi posle pozitivnog rezultata skrininga mora biti prihvatljiva za osobu podvrgnutu skriningu. Skrining procedura mora biti bezbedna i mora imati razumno definisane cut-off nivoe. Test mora dobro „obavljati“ svoj posao, što znači da istovremeno mora biti (puno)važeći i pouzdan. Ovi termini se često pogrešno smatraju sinonimima, jer imaju dva različita značenja. Punovažnost testa je njegova sposobnost da izmeri ono što je navedeno da meri, obično razlikujući na taj način one koji imaju i one koji nemaju ispitivanu bolest. Pouzdanost, međutim, opisuje ponovljivost. Dobra ilustracija punovažnosti i pouzdanosti je vaga u kupatilu koja meri za 2 kg više od precizne i tačne bolničke vage. To praktično znači da vaga u kupatilu daje pogrešne (loša punovažnost), ali ponovljive rezultate (odlična pouzdanost).

Rano postavljanje dijagnoze bolesti poboljšava ishod lečenja. Ali, to ne mora uvek biti tako. Primer je Alzheimerova bolest, za koju u ovom momentu ne postoji efikasna terapija. Sackett i saradnici su predložili pragmatični spisak stavki u evaluaciji koristi ranog postavljanja dijagnoze neke bolesti. Da li rana dijagnostika omogućena skriningom doprinosi većem preživljavanju ili unapređenju kvaliteta života? Da li lekar nakon pozitivnog rezultata skrining testiranja može da obezbedi dodatno vreme potrebno za postavljanje definitivne dijagnoze i da posveti dovoljno vremena za lečenje onih kod kojih je zahvaljujući skriningu dijagnoza

bolesti postavljena pre pojave njenih simptoma? Da li će oni dijagnostikovani pre pojave simptoma i tegoba biti saglasni sa predloženim terapijskim merama? Da li je objektivno ustanovljena efikasnost strategije skrininga? Da li je cena, pouzdanost i prihvatljivost skrininga i klinički prihvatljiva (US Preventive Services Task Force, 1996; Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1994)?

Efikasnost skrining metode se procenjuje davanjem odgovora na dva pitanja. Da li je test validan i u kojoj meri možemo verovati rezultatima testa?

1.3.e Procena validnosti skrining metoda

U proceni validnosti skrining testa koristimo četiri statistička parametra: senzitivnost, specifičnost, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost. Iako su ovi parametri korisni i daleko bolji u odnosu na klinički osećaj i intuiciju, oni su zasnovani na pretpostavci koja je često klinički nerealna. Najčešće ljude označavamo bolesnim ili zdravim. Upravo takvo dihotomisanje pacijenta dovelo je do nastanka šaljive definicije epidemiologa kao „osobe koja posmatra ceo svet kroz 2x2 tabelu“. Ipak, često se testirane osobe ne mogu podvesti u ove dve skupine, jer na osnovu rezultata skrining testa mogu biti verovatno bolesni, verovatno zdravi, verovatno oboleli u ranom stadijumu bolesti ili klasifikovani na brojne druge načine i u različitom broju podgrupa. Verovatnoća odnosa u sebi inkorporira različite, a ne samo dihotomne stepene rezultata testa, može biti korišćena za preciziranje kliničkog zaključka o verovatnoći prisustva bolesti u određene individue. Zbog jednostavnosti, se ipak koriste pomenuta četiri kriterijuma (Grimes et Schulz, 2002).

Senzitivnost (S_n), koja se još naziva i stopa detekcije, je sposobnost metode da među testiranim osobama otkrije obolele individue. Specifičnost (S_p) označava sposobnost metode da među testiranim osobama otkrije zdrave osobe. Dok se senzitivnost određuje izračunavanjem količnika tačno otkrivenih bolesnih osoba

skrining testom sa ukupnim brojem testiranih bolesnih osoba, specifičnost je determinisana količnikom zaista zdravih osoba dijagnostikovanih testom sa ukupnim brojem svih testiranih zdravih osoba.

Senzitivnost i specifičnost su od velike važnosti za osobe koje kreiraju zdravstvenu politiku nekog društva ili države. Međutim, za kliničare su od male praktične vrednosti. Senzitivnost i specifičnost su pokazatelji validnosti neke metode koji se odnose na populaciju, ali ne i na individuu. Oni gledaju "unazad", jer posmatraju rezultate prikupljene u prošlom vremenu (Feinstein, 1975). Međutim, u realnom životu kliničari treba da interpretiraju rezultate testa izvedenog u ovom momentu i na konkretnoj individui. Zato, oni moraju znati prediktivne vrednosti testa, koji su individualni pokazatelji koji gledaju unapred, odnosno u budućnost. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) predstavlja procenat bolesnih među ispitanicima sa pozitivnim rezultatom testa, dok je negativna prediktivna vrednost (NPV) testa procenat zdravih među ispitanicima sa negativnim testom.

Istraživači su pokušali da simplifikuju ova četiri indeksa validnosti testa, kondenzujući ih u samo jedan indeks, odnosno jednu vrednost (Feinstein, 1975). Ipak, ni jedna adekvatno ne opisuje važan kompromis između senzitivnosti i specifičnosti. Primer je dijagnostička preciznost, količnik zbira ispravno identifikovanih bolesnih i zdravih osoba i ukupnog broja svih testiranih osoba (Lang et Secic, 1997). Osobe koje su skrining testom pogrešno klasifikovane kao bolesne ili zdrave predstavljaju „šum“, odnosno buku u ovakvom sistemu procene validnosti nekog testa.

1.3.f Određivanje cut-off vrednosti skrining metode, odnosno određivanje kompromisa između senzitivnosti i specifičnosti

U primeni skrining metode se nameće pitanje: „Šta će biti granična vrednost, takozvani „cut-off“, za abnormalno?“. Idealan test perfektno razlikuje obolele i zdrave osobe i distribucija rezultata testa za ove dve grupe se ne preklapa. Ipak, u humanoj biologiji se vrednosti testa bolesnih i zdravih najčešće preklapaju, a ponekad je preklapanje široko (Griffith et Grimes, 1990). Vrednost definisana kao cut-off određuje senzitivnost i specifičnost skrining testa. Za bilo koju kontinuiranu vrednost merenja, kao što su vrednosti glikemije, senzitivnost i specifičnost će biti obrnuto proporcionalne. Cut-off vrednost koja omogućava perfektu senzitivnost rezultovaće otkrićem svih bolesnih, ali će specifičnost testa biti slaba i obrnuto. Ukoliko bi za cut-off vrednost odredili visoku vrednost glikemije, to će rezultovati identifikacijom skoro svih zdravih osoba podvrgnutih testu (perfektna specifičnost). Međutim, cena toga će biti veliki broj obolelih osoba koje nisu testom otkriveni (loša senzitivnost). Postavljanje cut-offa između dobre specifičnosti i loše senzitivnosti sa jedne strane i dobre senzitivnosti i loše specifičnosti testa sa druge strane je u suštini kompromis. Kompromis će dovesti do toga da se u određenoj meri neke zdrave osobe testom identifikuju kao obolele, a neke obolele kao zdrave. Mesto plasiranja cut-offa treba da zavisi od implikacija samog testa, a receiver-operator characteristic curves (ROC krive) su korisne u donošenju ovih odluka (Begg, 1987). Skrining neonatusa na fenilketonuriju stavlja akcenat na senzitivnost, a ne na specifičnost. Posledice izostale dijagnoze su velike, a efektivni tretman bolesti postoji. Negativna strana je veliki broj lažno pozitivnih rezultata, koji uzrokuju dalja testiranja u velikog broja zdrave dece. Suprotan primer je karcinom dojke, gde je akcenat na specifičnosti, jer dalja dijagnostika pozitivnih na testu zahteva primenu skupe i invazivne biopsije (Hennekens et Buring, 1987).

1.3.g Prevalenca i prediktivna vrednost

Pitanje sa kojim se suočavamo prilikom razmatranja rezultata skrining metode je: „Da li možemo verovati rezultatima testa?“. Loše razumevanje odlika

skrininga je najčešće posledica nerazumevanja moćnog efekta prevalencije bolesti na prediktivne vrednosti. Obaveza kliničara je da zna približnu prevalencu bolesti u populaciji podvrgnutoj skriningu. Ako to nije slučaj, razumna interpretacija je nemoguća. Primer je PCR test na hlamidiju, sa senzitivnošću od 0.98 i specifičnošću od 0.97 (superioran test). Ako se koristi u klinici za seksualno prenosive bolesti, gde je prevalenca ove infekcije visoka i iznosi 30% i prediktivna vrednost testa od 93% je visoka. Međutim, primenjen u ordinaciji kojoj gravitiraju starije osobe, gde je prevalenca hlamidijalne infekcije 3%, ovaj test ima pozitivnu prediktivnu vrednost od 50%. To praktično znači da će tek svaki drugi testirani sa pozitivnim rezultatom zaista biti inficiran. Vrednost PCR testa tada ima istu pozitivnu prediktivnu vrednost kao kada bismo bacali novčić i na osnovu toga da li će biti „pismo ili glava“ prognozirali prisustvo infekcije. Ovo je važna poruka koju kliničar mora uvek imati u glavi. Znači, kada se koriste u populaciji sa niskom prevalencom ispitivane bolesti čak i odlični skrining testovi imaju lošu pozitivnu prediktivnu vrednost (Grimes et Schulz, 2002). Obrnuto važi i za negativne prediktivne vrednosti, koje su tada skoro perfektno.

1.2.h Zaključak

Skrining programi mogu promovisati ili negativno uticati na zdravlje ljudi u zavisnosti od toga da li se pravilno primenjuju. Za razliku od dijagnostičkih procedura, skrining se obavlja u populaciji zdravih ili naizgled zdravih ljudi, što ima snažne etičke implikacije. Kako su senzitivnost i specifičnost obično obrnuto srazmerni, izbor cut-off vrednosti treba da zavisi od implikacija pogrešnih rezultata skrining testa. Čak i veoma dobri skrining testovi imaju lošu prediktivnu vrednost primenjeni u populaciji sa niskom prevalencom ispitivane bolesti.

1.4 Skrining šećerne bolesti trudnica

1.4.a Kontroverze skrininga šećerne bolesti trudnica

Skrining ove bolesti prate kontroverze, koje se odnose na brojna pitanja:

- Koga podvrgnuti skriningu?
- Koji metod skrininga koristiti?
- Kada primeniti skrining?
- Koji je način dalje evaluacije i tretmana osoba sa pozitivnim rezultatom skrining testa (Jarrett, 1993; Gabbe et Landon, 1989; Nelson-Piercy et Gale, 1994)?

Konfuzija je posledica nedostatka dokaza ili postojanja dokaza lošeg kvaliteta vezanih za skrining, dijagnostiku i terapiju GDM-a. Coustan je odavno primetio da je "koncept gestacionog dijabetesa, nastalog na riziku pojave dijabetesa tipa 2 kasnije u životu, a ne na osnovu ishoda trudnoća komplikovanih prisustvom ove bolesti, popularizovan pre nastanka medicine zasnovane na dokazima" (O'Sullivan et Mahan, 1964). Osim toga, kriterijum za GDM dijagnozu propisuje minimalne, ali ne i maksimalne vrednosti glikemije u intoleranciji glukoze, tako da bilo koja grupa trudnica klasifikovana u GDM može sadržati i one vrednosti glikemije koje je kvalifikuju za dijagnozu insulin-nezavisnog dijabetes melitusa (Jarret, 1997). Takođe, HAPO Study Cooperative Research Group naglašava da još ne postoji granična vrednost glikemije normalne trudnoće, blage intolerancije glukoze i ispoljenog dijabetesa u odnosu na ispoljavanje neželjenih ishoda trudnoće (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008).

Sa etičkog aspekta, kriterijumi neophodni za primenu skrining metode su strožiji u odnosu na dijagnostičke metode. Za skrining GDM-a se nameću četiri pitanja koja zahtevaju odgovore pre nego što se metod upotrebi (Coustan, 1996):

1. Kolika je vrednost glikemije koja ima značajne implikacija na trudnoću, odnosno, koja vodi lošem ishodu trudnoće?
2. Da li naša reakcija može prevenirati nastanak neželjenih ishoda?

3. Da li je ta reakcija isplativa u smislu ušteta zdravstvenom sistemu?
4. Ako jeste, koji je najprikladniji način skrininga i detekcije problema?

Preegzistirajući dijabetes nosi rizik nastanka ploda sa kongenitalnim anomalijama, a rizik je vezan za stepen hiperglikemije tokom embriogeneze (Hanson et al, 1990; Towner et al, 1995). Ipak, ovo nije relevantno za skrining, s obzirom da je embriogeneza gotova krajem 7. nedelje trudnoće. GDM ne nosi povećan rizik nastanka kongenitalnih anomalija ploda, bez obzira na to što se među GDM pacijentima nalaze i neki čije su vrednosti glikemije toliko visoke da ih kvalifikuju za postavljanje dijagnoze insulin-nezavisnog dijabetes melitusa (Jarrett, 1997). Trudnoća komplikovana dijabetesom nosi rizike i od abnormalnog fetalnog rasta, komplikacija samog porođaja i perinatalne asfiksije. U kojoj meri je telesna masa na rođenju determinisana određenim vrednostima maternalne hiperglikemije je i dalje predmet velike debate i konfrontiranja rezultata različitih studija. Znači da su odgovori na prvo pitanje još uvek neprecizni i ponekad ekvivokalni.

Pretraživanje literaturnih podataka u cilju dobijanja odgovora na drugo pitanje, dovelo nas je do saznanja da se samo jedna klinička studija bavila ovom problematikom. De Veciana i saradnici su ispitali 66 žena, uglavnom Hispano porekla i značajnog broja sa nedijagnostikovanim insulin-nezavisnim dijabetesom, nasumično lečenih intenzivnom i manje intenzivnom insulinskom terapijom (de Veciana et al, 1995). Porođajna telesna masa je bila skoro 400 g manja u intenzivno lečenoj grupi, dok se učestalost Carskog reza nije među grupama značajno razlikovala. Ova studija osim porođajne telesne mase i načina završavanja porođaja nije analizirala druge ishode trudnoće. Na osnovu ovoga, možemo zaključiti da istraživanja trudnoća komplikovanih insulin-nezavisnim dijabetesom nisu privlačila pažnju velikog broja istraživača.

Precizan odgovor na treće pitanje je teško dati, jer postoje kontroverze o najprihvatljivijem načinu GDM skrininga. Ako je već senzitivnost važna u GDM skriningu, onda bi najprihvatljiviji bili oni testovi koji otkrivaju najveći broj

trudnica sa poremećajem tolerancije glukoze. Međutim, oralni testovi opterećenja glukozom su opterećujući za izvođenje, a njihova ponovljivost je mala. Sa druge strane, samo testiranje krvi, kao što je određivanje glikoliziranog hemoglobina i fruktozamina, ne mogu identifikovati niži stepen dijabetične glikemije u insulin-nezavisnom dijabetesu, kao i poremećaj tolerancije glukoze uzrokovane GDM-om (Engelgau et al, 1995). Jedini relevantni podaci ekonomske isplativosti skrininga insulin-nezavisnog dijabetesa korišćenjem "epidemiološkog" kriterijuma Svetske zdravstvene organizacije, koji se odnosi na vrednosti glikemije od 11.0 mmol/l dva sata nakon oralnog uzimanja 75 g glukoze, procenjivani su dvema studijama. Jedna je izvedena na populaciji žena u Evropi, u kojoj minimalna incidenca GDM-a iznosi 4/10000 (Roberts et al, 1993), a druga izvedena u Južnoj Aziji, gde je incidenca bila 18/10000 (Samanta et al, 1989). One nisu našle nedvosmislene dokaze ekonomske koristi rane dijagnoze i terapije ovih pacijenata.

Odgovor na četvrto pitanje daće deo uvoda ove disertacije koji govori o skrining metodama za GDM.

U odlučivanju o implementaciji nekog skrining programa, moramo evaluirati i njegove potencijalne mane i neželjene efekte. Jedna od mana GDM skrininga je da se trudnice sa GDM-om češće porađaju Carskim rezom. Ovo je delimično rezultat velike proporcije makrozomičnih beba u populaciji trudnica sa GDM-om. Međutim, Coustanova studija je pokazala da je procenat Carskih rezova veći čak i kod GDM trudnica koje su nosile fetus koji je ispoljio eutrofičan rast (Coustan, 1996). Ovo podržava stanovište da žene sa GDM-om "senzitiviju" akušere u smislu lakšeg donošenja odluke o Carskom rezu kao načinu završavanja porođaja. Ovakvo zaključivanje takođe je nepouzđano, s obzirom da GDM fetusi imaju povećane energetske i potrebe za kiseonikom, kao posledica intenziviranog oksidativnog metabolizma (Maulik et al, 2002; Hornberger, 2006). Zato učestalost operativnog završavanja porođaja u GDM fetusa sa normalnom telesnom masom,

može biti posledica i perinatalne asfiksije koja će se lakše javiti u slučaju intenziviranog oksidativnog fetalnog metabolizma.

Zaključak

Etika skrining procedura zahteva da se dokaže korist primene skrininga. Za sada ne postoje jasni dokazi da skrining intolerancije glukoze u trudnoći nosi korist za aktuelnu trudnoću, već je benefit skrininga identifikacija rizika nastanka T2DM kasnije tokom života. Mane GDM skrininga su sticanje "statusa" obolele osobe (iako se najčešće posle trudnoće bolest povlači), što nosi psihološke posledice i povećan rizik završavanja porođaja Carskim rezom. Ipak, identifikacija osobe sa visokim rizikom kasnijeg razvoja T2DM u svakom slučaju opravdava GDM skrining. Činjenica da samo dva profesionalna udruženja ne preporučuju ovu vrstu skrininga u odnosu na sva ostala (American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994; US Preventive Services Task Force, 1996), govori o tome da treba nastaviti sa skriningom, sve dok EBM ne omogući čvrste dokaze koji će opravdati ili opovrgnuti potrebu njegove primene (Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 1997).

1.4.b Univerzalni ili selektivni skrining šećerne bolesti trudnica

Postoje dva vida GDM skrininga, univerzalni i selektivni, baziran na faktorima rizika za nastanak GDM-a. U populaciji sa visokom prevalencom T2DM i GDM, broj žena sa niskim rizikom je mali, te je univerzalni skrining efektivniji i njegova primena ima više opravdanja.

Naylor i saradnici su razvili metod selektivnog skrininga na osnovu podataka dobijenih u studiji koja je ispitivala 3131 trudnicu. Polovinu nasumično izabranih ispitanica klasifikovali su u 3 podgrupe, niskog, umerenog i visokog

rizika, na osnovu kompleksnog scoring sistema koji je bodovao GDM faktore rizika, starostnu dob, BMI pre trudnoće i rasu. Ispitanice nisko-rizične grupe nisu podvrgnute skriningu, za razliku od onih sa umerenim i visokim rizikom. Ostatak ispitanica koje nisu podeljene u rizične grupe podvrgnut je univerzalnom skriningu sa 50 g glukoze. U svih 3131 trudnica je odrađen definitivni dijagnostički test, test oralnog opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT). Rezultati su pokazali da selektivni skrining smanjuje broj testiranih osoba za 34.6%, ali da se ne smanjuju stope detekcije GDM-a. Zato je American Diabetes Association (ADA) promenio prvobitni stav promocije univerzalnog skrininga, u stav da se na osnovu faktora rizika vrši selektivni GDM skrining (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003; American Diabetes Association, 2004.). Žene sa visokim rizikom su one sa izraženom gojaznošću, GDM-om u nekoj od prethodnih trudnoća, glikozurijom u trudnoći ili T2DM u porodičnoj anamnezi. Nizak rizik determinišu starosna dob manja od 25 godina, pripadnost etničkim i rasnim grupama sa niskom prevalencom dijabetesa, negativna anamneza dijabetesa u užoj porodici, normalan porast telesne mase u aktuelnoj trudnoći i neopterećena akušerska anamneza. Ukoliko osoba ne zadovoljava kriterijume jedne od dve pomenute grupe, automatski se klasifikuje u grupu žena sa umerenim rizikom. Skrining se obavlja od 24. do 28. nedelje trudnoće. ADA ne preporučuje skrining nisko-rizičnih osoba. Inače, postoje dva pristupa u dijagnozi GDM-a u osoba sa visokim rizikom, takozvani "one step approach" i "two step approach". Prvi u postavljanju dijagnoze koristi samo jedan "korak", odnosno visoko-rizične osobe se direktno podvrgavaju dijagnostičkom oralnom testu opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT). Drugi ima dva "koraka". Prvi je skrining visoko-rizičnih osoba sa oralnim testom opterećenja sa 50 g glukoze (GCT), a u slučaju njegovih loših vrednosti se trudnica šalje na definitivni, dijagnostički oGTT. ADA preporučuje "two step approach", što je prihvaćeno od skoro svih profesionalnih udruženja (American Diabetes Association, 2004.).

Nekoliko kohortnih studija je poredilo univerzalni i selektivni skrining (Caliskan et al, 2004; Di Cianni et al, 2003; Jensen et al, 2003). Iako je kvalitet studija visok, njihove rezultate i zaključke je teško interpretirati u univerzalnom kontekstu, jer su izvedeni u različitim populacijama (Turska, Italija i Danska). Ipak, sve one podvlače da će skrining baziran na faktorima rizika smanjiti broj testiranih žena, ali će se povećati broja trudnica kod kojih dijagnoza bolesti nije postavljena. Ovo je u suprotnosti sa zaključcima Naylora i saradnika, koji nisu registrovali smanjenje stopa detekcije GDM-a selektivnim skriningom. Varijacije u prevalenci GDM-a i faktora rizika različitih populacija će voditi i varijacijama implikacija selektivnog skrininga u različitim epidemiološkim miljeima (Berger et al, 2002). Zato će odluke o prihvatljivim stopama detekcije skrininga i lažno negativnih vrednosti ostati u domenu nacionalnih organizacija, koje će odluku prilagoditi karakteristikama odgovarajuće populacije, koje uključuju i socio-ekonomske karakteristike. U retrospektivnoj studiji komparacije univerzalnog i selektivnog skrininga (baziranog na ADA kriterijuma), ispitano je 18000 pacijenata (Danilenko-Dixon et al, 1999). Oni su testirani sa oralnim testom opterećenja sa 50 g glukoze. Da su skriningu podvrgnuti samo pacijenti sa visokim rizikom, 3% ispitanika bi ostao sa nedijagnostikovanim GDM-om. U ovoj populaciji samo 10% žena su potpadale u kategoriju niskog rizika i kod njih bi se odustalo od primene skrininga. To je dokaz da u kliničkom setingu koji karakterišu visoke učestalosti GDM-a i T2DM, selektivni skrining može biti ekonomski i vremenski isplativ i efikasan. Zato, neuspeh u pravilnoj primeni algoritama u visoko-rizičnoj populaciji rezultuje relativno visokim brojem nedijagnostikovanih slučajeva u odnosu na nedijagnostikovane slučajeve u populaciji niskog rizika (Griffith i Conway, 2004).

Ipak, dok EBM ne nađe čvrste dokaze o skriningu GDM vezanih za značajne ishode, odluka o tome koje žene podvrgnuti skriningu (selektivni skrining) ili o testiranju svih trudnica u određenoj populaciji (univerzalni skrining), za sada ostaje arbitrarna.

1.4.c Metode skrininga šećerne bolesti trudnica

Najšire implementirani metod skrininga GDM-a je oralni test opterećenja sa 50g glukoze, takozvani O'Sullivanov test ili glucose challenge test (GCT), promovisan od O'Sullivan i Mahan-a (O'Sullivan i Mahan, 1964). On podrazumeva oralnu konzumaciju rastvora sa 50g glukoze, bez obzira na vreme prethodnog obroka. Nakon sata se određuje glikemija, čija vrednost određuje rezultat testa (pozitivan ili negativan). S obzirom da se radi o skriningu, cut-off se određuje na osnovu prevalencije GDM-a u odgovarajućoj populaciji. Ona mora obezbediti odgovarajući balans detekcije što većeg broja obolelih i neizlaganja testiranju velikog broja zdravih osoba, što troši materijalne resurse i vreme zdravstvenih radnika i pacijenata. Najčešća cut-off vrednost je 7.77 mmol/l (140 mg/dl), koja rezultuje sa oko 15% pozitivnih test rezultata (Bonomo et al, 1998). Redukujući ovu vrednost na 7.22 mmol/l (130 mg/dl), senzitivnost testa se značajno poboljšava, ali na račun smanjene specifičnosti (Coustan et al, 1986). Metzger i saradnici su zaključili da cut-off od 7.22 mmol/l (130 mg/dl) povećava senzitivnost do 90%, a proporcija žena sa pozitivnim rezultatom raste na 25% (Metzger et al, 1998). U nisko-rizičnoj populaciji, broj novootkrivenih slučajeva usled smanjenja cut-off vrednosti može biti prevagnut brojem lažno pozitivnih rezultata skrininga u rasponu cut-off vrednosti od 7.22 mmol/l do 7.77 mmol/l. Zato se u populaciji sa visokom GDM prevalencijom najčešće koristi vrednost od 7.22 mmol/l.

GCT pokazuje najbolju senzitivnost od 80% i specifičnost od 90%, dok pozitivna i negativna prediktivna vrednost variraju u odnosu na prevalenciju GDM-a u testiranoj populaciji (Carpenter i Coustan, 1982). To znači da će čak 20% pacijenta podvrgnutih GCT ostati nedijagnostifikovan, čak i u slučaju primene univerzalnog umesto selektivnog skrininga (Berger i Mathew, 2010). Pored toga, GCT je kritikovan kao slabo ponovljiv (reproducibilan), neprijatan, nepraktičan za

izvođenje, relativno skup i vremenski zahtevan (Blayo i Mandelbrot, 2004), sa visokom varijabilnošću i niskom specifičnošću (Montagna et al, 2008). Ipak, najveći broj kliničara i profesionalnih udruženja veruje da je GCT najadekvatniji metod skrininga GDM-a (American Diabetes Association, 2003; Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2003; Gabbe et al, 2004; Perkins et al, 2007). Međutim, najnovija analiza skrining metoda koja uključuju GCT, određivanje glikemije našte, nasumično merenje glikemije, kao i određivanje koncentracija glikoliziranog hemoglobina, sugerise da svi oni imaju slabu senzitivnost (Reece et al, 2009). Zato se danas vrše brojne i opsežne studije u proceni vrednosti alternativnih skrining metoda (Sacks et al, 2002; HAPO Study Cooperative Research Group, 2008).

U alternativne metode spadaju skrining:

- glikozurijom,
- različitim glikemijama (jutarnja, našte, postprandijalna, nasumična),
- glikoziliranim proteinima (hemoglobin, albumin i fruktozamin).

EBM je pokazala lošu senzitivnost i specifičnost skininga glikozurijom, te ga National Institute of Clinical Excellence u vodiču dobre kliničke prakse ne preporučuje (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 1993).

1.4.d Alternativni skrining testovi pomoću glikemijskih vrednosti

Njihova prednost je izbegavanje oralnog unosa glukoznih rastvora. Jutarnje, postprandijalne ili glikemije su različito efikasne u detekciji bolesti. O'Sullivan-ova studija pokazala je veću vrednost postprandijalnih glikemija u odnosu na glikemije našte, koje je često normalna u obolelih trudnica. Glikemija našte ima veliki broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata u predikciji GDM (Stangenberg et al, 1990). Skrining glikemijom našte ima senzitivnost 70-90% i specifičnost 50-75%

(Perucchini et al, 1999), što ga ne legitimiše kao adekvatan vid skrininga. Kousta i saradnici su pokazali da glikemija naše ne identifikuje čak 60% trudnica sa abnormalnim oGTT-om (Kousta et al, 1999). Lind je testiranjem osoba sa patološkim vrednostima jutarnje glikemije detektovao još manji broj obolelih od gestacijskog dijabetesa (Lind et al, 1985). Sve studije su saglasne da skrining glikemijskim vrednostima nije dovoljan za određivanje rizičnih grupa.

1.4.e Serumski glikozilirani proteini u skriningu šećerne bolesti trudnica

Iako je praćenje nivoa glikoliziranog hemoglobina, albumina i fruktozamina standard u praćenju insulin-zavisnog dijabetesa, većina studija zaključuje da oni nisu relevantni za procenu glikoregulacije u GDM-u.

Glikolizirani hemoglobini (HbA1), ireverzibilni spojevi glukoze i hemoglobina, imaju tri frakcije: a, b i c. Vrednosti HbA1 se izražavaju u procentima, kao udeo glikohemoglobina u ukupnom hemoglobinu. HbA1c čini 80% ukupnog HbA1. Glikolizacija hemoglobina se odvija kontinuirano u životu eritrocita i zato je koncentracija HbA1c ili ukupnog HbA1 proporcionalna prosečnoj koncentraciji glikemije u prethodna 3 meseca. HbA1 je dobar parametar praćenja metaboličke kontrole dijabetesa, jer ne zavisi od kratkoročnih promena glikemije. Raskorak glikemijskih i HbA1c vrednosti govori o neadekvatnosti glikemije u evaluaciji metaboličke kontrole. Referentne vrednosti HbA1c se kod većine komercijalnih testova kreću u opsegu od 3,0 do 6,0%. Vrednosti HbA1c do 7,5% kod negravidnih osoba sa dijabetesom ukazuju na dobru regulaciju bolesti. U tumačenju HbA1c rezultata je važno istaći da je on snižen kod stanja sa skraćenim vekom eritrocita. U trudnoći je intenzivirana eritropoeza, te su oni mlađi i hemoglobin manje glikoziliran. Zato je HbA1c od 7,0 % gornja granica dobre glikoregulacije gravidnih osoba. Koncentracije HbA1c su u GDM trudnica više u

odnosu na negravidne žene. Hall nalazi porast njegove koncentracije u stanjima gestacijskog dijabetesa, čak i kada su postprandijalna i glikemija naše urednih vrednosti. Međutim, Artal i Cousins (Artal et al, 1984; Cousins et al, 1984) ne identifikuju HbA1c kao nezavisni prediktor GDM-a. Kao rezultat hormonalnih promena u trudnoći, poremećaj u toleranciji glukoze može biti kratkotrajan i posledica je različitog stepena poremećaja osetljivosti na insulin, koja se kreće od relativne senzitivnosti do insulinske rezistencije. Pad vrednosti HbA1c od prvog do trećeg trimestra i rast u postpartalnom periodu, ukazuju da su njegove vrednosti neefikasne u razlikovanju normoglikemičnih od trudnica sa GDM-om.

Glikozilirani albumin sa kraćim poluvremenom života od HbA1 je efikasniji u identifikaciji žena sa akutnim porastom srednjih dnevnih vrednosti glikemije i koristi se za kontrolu dijabetičnog stanja kroz period do dve nedelje. Ipak, on je retko u kliničkoj upotrebi. Jones nalazi brže smanjenje njegovih koncentracija kada se negravidnim pacijentima sa T1DM i T2DM uključi adekvatna insulinska terapija (Jones et al, 1983). Leiper je pratio vrednosti glikoziliranog albumina, HbA1 i plazma proteina u obolelih trudnica u odnosu na terapiju. U insulin-zavisnom dijabetu, nakon terapije se prvo stabilizuju (za 50%) proteinski segmenti u periodu od 4 nedelje, dok se hemoglobin stabilizuje posle 12 nedelja (Leiper et al, 1985).

Glikozilirani hemoglobin se ne može koristiti u osoba sa anemijama i hemoglobinopatijama, te se kod njih koristiti fruktozamin. On je pokazatelj glikoregulacije za vremenski period od 3 nedelje i nije koristan za dugoročne procene. Iako se fruktozamin smatra indikatorom glikozilacije proteina plazme, nisu nađene specifičnosti vezane za GDM, mada je Roberts našao razliku u vrednosti fruktozamina kod žena sa GDM i bez njega (Roberts et al, 1983).

1.5 Dijagnostika šećerne bolesti trudnica

Trudnice sa pozitivnim skriningom se podvrgavaju dijagnostičkom testu, oralnom testu opterećenja sa 75 ili 100 g glukoze, oral glucose tolerance test (oGTT). Inače, on oponaša normalno uzimanje obroka. Najveći broj profesionalnih udruženja pod dijagnostičkim kriterijumom podrazumeva test sa 100g glukoze, a mali broj preostalih podjednako vrednuje oba testa (tabela broj 1).

Tabela broj 1. Dijagnostički kriterijumi GDM-a

Vodiči GDM dijagnoze	
Organizacija	Dijagnostički test
SOGC	100 g oGTT
4 th International Workshop-Conference on GDM	75 ili 100 g oGTT (Carpenter-Coustan konverzija)
CDA	75 ili 100 g oGTT (Carpenter-Coustan konverzija)
ADA	100 g oGTT (NDDG konverzija)
ACOG	100 g oGTT (NDDG ili Carpenter-Coustan konverzija)
WHO	75 g (Carpenter-Coustan konverzija)
ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists ADA: American Diabetes Association CDA: Canadian Diabetes Association NDDG = National Diabetes Data Group WHO: World Health Organisation	

1.4.a Istorijat i razvoj oGTT-a

Najprihvaćeniji dijagnostički metod oralnog opterećenja sa 100g glukoze, baziran je na kriterijumima koje su odredili O'Sullivan i Mahan (O'Sullivan i Mahan, 1964). Determinacija cut-off vrednosti glikemije u dijagnozi GDM-a, nastala je kao rezultat studije izvedene na 752 neselektirane trudnice podvrgnute oGTT-u. Vrednosti glikemije našte, sat, dva i tri nakon opterećenja glukozom, dobijene iz pune venske krvi demonstriraju normalnu distribuciju vrednosti. Prediktivna vrednost izvedenih cut-off vrednosti (srednja vrednost plus dve standardne devijacije) za kasniji nastanak dijabetesa u životu potvrđena je njihovom primenom na drugoj populaciji žena testiranih u trudnoći i postpartalno praćenih tokom 8 godina. Korišćenjem „life table“ analitičkog metoda, O'Sullivan je procenio da će čak 29% testiranih individua čije su glikemije za više od dve standardne devijacije (SD) veće od srednjih vrednosti, razviti dijabetes u narednih 7-8 godina. Zaključeno je da zbir srednje vrednosti i dve SD, zaokružen na najbližih 5 g/dl, predstavlja najadekvatniji cut-off u dijagnozi gestacionog dijabetesa. Da bi se izbeglo oslanjanje na samo jednu vrednost glikemije, O'Sullivan i Mahan su odlučili da najmanje dve vrednosti koncentracije glukoze moraju nadmašiti cut-off da bi postavili dijagnozu GDM-a.

Od originalne publikacije cut-off vrednosti u dijagnozi GDM-a, veliki broj promena je nastao u načinu analize glikemije. Najznačajnija je određivanje glikemije u različitim komponentama krvnoga tkiva, koja se u početku određivala u punoj krvi, a kasnije u plazmi ili serumu. Serumske koncentracije glukoze su za 14% više od simultano izmerenih glikemija pune krvi (O'Sullivan i Kantor, 1963). Zato 1979. godine National Diabetes Data Group (NDDG) publikuje konverziju O'Sullivan-Mahan kriterijuma primenjenih na plazma, serumske vrednosti glikemije (National Diabetes Data Group, 1979). NDDG konverzija je prihvaćena od strane ADA (ADA, 1986) i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 1986). Druga promena u odnosu na originalne kriterijume je promena metoda određivanja glikemije. Originalno primenjena Somogyi-Nelson metoda,

pored glukoze detektuje i druge srodne supstance. Enzimski metodi koji se danas koriste su znatno specifičniji za glukozu. U punoj krvi Somogyi-Nelson metoda detektuje više od 5 mg/dl srodnih supstanci (Mager i Farese, 1965; Burrin i Alberti, 1990) u odnosu na savremene enzimске analize. Zato su 1982. godine Carpenter i Coustan napravili konverziju O'Sullivan i Mahan kriterijuma, koja oduzima 5 mg/dl i dodaje 14% vrednosti glikemije, kao konverziju rezultata pune krvi u plazmu. Ona je prihvaćena od najvećeg broja profesionalnih organizacija (tabela 1).

Koncept oGTT-a i gestacionog dijabetesa je nastao na predikciji rizika budućeg nastanka dijabetesa tipa 2 tokom života. Iako je opšte prihvaćen kao "zlatni dijagnostički standard", cut-off i patološke vrednosti testa bazirane su na sumi srednjih vrednosti i dve standardne devijacije, a ne na graničnoj vrednosti, nakon koje bi rizik neželjenih fetalnih i maternalnih ishoda bio značajno veći. HAPO Study Cooperative Research Group naglašava da ne postoje cut-off vrednosti oGTT-a koje bi u blagom poremećaju glukozne tolerancije i ispoljenom gestacionom dijabetu razlikovale trudnoće koje će sa uspehom biti izvedene do kraja od onih koje će se završiti jednim od neželjenih ishoda (HAPO Study Cooperative Research Group, 2008). U toku je izvođenje studije HAPO Study Cooperative Research Group-a, koja ima za cilj definisanje takvih cut-off vrednosti.

1.5.b Način pripreme i izvođenja oGTT-a, tumačenje rezultata

Priprema za test podrazumeva da tri dana pre testa proteknu u uobičajenom higijensko-dijetetskom režimu, koji ne odudara od uobičajenih životnih navika i podrazumeva dnevni unos karbohidrata veći od 150 grama. Noć pred test se ne uzimaju obroci, te period „gladovanja“ pre izvođenja testa iznosi najmanje 8, a najviše 14 sati. Tokom izvođenja testa pacijent treba da sedi, da ne obavlja fizičku aktivnost i ne konzumira nikotin (Metzberger et Coustan, 1998). Pre konzumiranja rastvora glukoze, određuje se glikemija našte, a nakon konzumiranja glikemija se određuje na svaki sat, dva puta u slučaju opterećenja sa 75g glukoze, a tri puta u

slučaju opterećenja sa 100g glukoze. Glukozni rastvor treba ohladiti, da bi smanjili neželjene efekte, mučninu, povraćanje i distenziju abdomena (Reece et al, 1987).

Cut-off vrednosti Carpenter-Coustan konverzije originalnih O'Sullivanovih vrednosti su prikazane u tabeli broj 2. Cut-off vrednosti u testu sa 75 g i 100 g glukoze su za prva 2 sata identične. Carpenter-Coustan konverzija je prihvaćena od najvećeg broja profesionalnih udruženja, a mali broj koristi NDDG konverziju.

Tabela broj 2. Cut-off vrednosti ADA kriterijuma u dijagnozi GDM-a

Vreme merenja glikemije	Vrednosti glikemije mg/dl (mmol/l)	
	Dijabetes tipa 1 ili 2	GDM
Našte	≥126	95 (5.3)
1 h nakon oralnog opterećenja		180 (10.0)
2 h nakon oralnog opterećenja		155 (8.6)
3 h nakon oralnog opterećenja		140 (7.8)

Pozitivnim dijagnostičkim testom se podrazumeva postojanje dve ili više abnormalnih vrednosti testa. Međutim, studije su dokazale da postojanje čak i jedne abnormalne vrednosti povećava rizik makrozomičnog rasta ploda i komplikacija koje ga prate (Lindsay et al, 1989).

1.6 Informisani pristanak za dijagnostiku šećerne bolesti trudnica

Informacije koje treba prezentovati pacijentu u cilju dobijanja pristanka za skrining i dijagnostiku su:

- Bolest se koriguje vežbanjem, promenom ishrane i životnih navika.
- 20% pacijenata higijensko-dijetetskim režimom ne postiže željeni efekat, te se u terapiju uključuju oralni hipoglikemijski lekovi ili insulin.
- Nekorigovan GDM nosi diskretno povećan rizik porođajnih komplikacija.
- Dijagnoza GDM-a zahteva intenzivniji fetalni monitoring i vodi povećanom broju intervencija tokom trudnoće i porođaja.
- Otkrivanje GDM-a je i identifikacija visokog rizika kasnijeg nastanka T2DM.

1.7 Ultrasonografija u akušerstvu

Akušerski ultrazvučni pregled je primena ultrazvučne metode u akušerstvu, a koristi za vizuelizaciju posteljice, plodove vode, embriona i fetusa u materici majke. On je standardni deo prenatalnih dijagnostičkih procedura i daje širok spektar informacija vezanih za zdravlje majke i fetusa i o načinu napredovanja trudnoće. Upravo i pionirska primena ultrazvuka u medicini vezuje se za ginekologiju i akušerstvo. Davne 1958. godine, škotski lekar Ian Donald je u Lancetu objavio rad „Ispitivanje abdominalnih masa pomoću pulsog ultrazvuka“ (Donald et al, 1958). Danas je medicina bazirana na dokazima definisala nekoliko uloga ultrazvučne dijagnostike koje nose sigurne dobrobiti vezane za ishod trudnoća. U njih spadaju precizno datiranje trudnoće, utvrđivanje lokalizacije trudnoće, evaluacija višeplođnih trudnoća, praćenje fetalnog rasta pomoću biometrijskih parametara, detekcija hromozomskih i drugih anomalija ploda i utvrđivanje mesta i karakteristika usađivanja i razvoja placente.

1.8 Komponente ultrazvučnog pregleda koje se evaluiraju tokom rutinskog pregleda u drugom i trećem trimestru trudnoće:

1.8.a Amniotic fluid index, AFI

AFI je semikvantitativna metoda procene količine plodove vode, a kao takva predstavlja indeks fetalnog stanja i deo biofizičkog profila, koji predstavlja jednu od metoda procene stanja fetusa. AFI je skor, izražen u centimetrima, koji se izračunava na četvorokvadrantnom metodom ili „metodom jednog najdubljeg džepa“. Prva metoda podrazumeva merenje se u svakom zamišljenom kvadrantu uterusa meri vrednost dužine najdubljeg, slobodnog džepa, a izmerene vrednosti sva četiri kvadranta se međusobno sabiraju i na taj način se dobija AFI vrednost (McGrath-Ling , 2007).

1.8.b Ultrazvučno stadiranje placentalne zrelosti i debljine

Ultrazvučno placentalno stadiranje, predloženo od strane Grannum-a, predstavljao je pokušaj substitucije analize plodove vode dobijane amniocentezom, a u cilju procene zrelosti fetalnih pluća (Grannum et al, 1979). Ubrzo se ustanovilo da ovaj metod ima veoma limitiranu pouzdanost u tom smislu (Quinlan et al, 1982). Međutim, ovaj metod dobio je novu primenu, jer je ustanovljeno da je ubrzano ili usporeno „ultrazvučno“ sazrevanje placente dobar prediktivni indikator potencijalnih problema tokom trudnoće (Quinlan et al, 1982; Kazzi et al, 1983).

Nulti stadijum zrelosti po Grannumu karakteriše gladak horionski plate, homogena ehotekstura placentalne supstance. Viđa se od 8-20. nedelje trudnoće. Prvi stepen karakteriše prisustvo sitnih intraplacentalnih kalcifikacija nasumično rasprostranjenih u placentalnoj supstanci. Uobičajeno se viđa od 20-30. nedelje trudnoće. Drugi stepen karakterišu kalcifikacije bazalnog plate-a. Obično se javlja od 30-35. nedelje gestacije. Treći stepen karakterišu kalcifikacije koje se prostiru od

bazalnog do horionskog plate-a i koji na taj način omogućavaju ultrazvučnu vizuelizaciju placentalnih kotiledona. Ovaj stepen se javlja od 35. nedelje trudnoće. Odložena, odnosno zakasnela, placentalna kalcifikacija, odnosno takozvani „nezreli“ izgled placente, javlja se u trudnica sa maternalnim dijabetesom i Rh senzibilizaciji.

1.8.c Fetalna biometrija i procena fetalnog rasta

Sonografsko merenje fetalnih ultrazvučnih parametara predstavljaju osnovu pouzdane procene gestacione starosti i detekcije abnormalnosti fetalnog rasta. Izbor najboljeg biometrijskog parametra zavisi od starosti trudnoće i razloga biometrijskog merenja. Abdominalna cirkumferencija je najkorisniji parametar u proceni rasta ploda (Degani, 2001). Fetalna makrozomija uzrokovana GDM-om karakteriše se fetalnom telesnom asimetrijom, kod koje je rast fetusa najizraženiji u predelu torzoa, ramena i abdomena (Modanlou et al, 1982; McFarland et al, 1988; Miller et al, 2007). Ovu makrozomiju određuje vrednost FL/AC odnosa manja od 20% (Hadlock et al, 1985).

1.8.d Evaluacija fetalnog srca na nivou četvorokomornog preseka

Četvorokomorni presek u pregledu fetalnog srca se veoma lako postiže, a veoma je koristan u evaluaciji pretkomora, komora i odgovarajućih srčanih pregrada (Rychik et al, 2004). Zato je uvršćen kao obavezna komponenta svakog ultrazvučnog pregleda tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

1.9 Komponente ultrazvučnog pregleda koje se rutinski ne evaluiraju, a lako i brzo se izvode i predmet su predloženog ultrazvučnog skora

1.9.a Fetalni respiratorni pokreti

Fetalni disajni pokreti predstavljaju mišićne kontrakcije koje tokom intrauterinog života učestvuju u razvijanju fetalnih pluća i vežbaju respiratornu muskulaturu za njenu buduću funkciju. Pored hormona i određenih lekova (indomethacin, meclofenamate, aspirin), poznato je da i određena patološka stanja utiču na intenzitet tih pokreta. Poznato je da fetalna hipoksija dejstvom na fetalni respiratorni centar dovodi do inhibicije respiratornih pokreta. Sa druge strane fetalna hiperkapnija dovodi do porasta učestalosti i dubine ovih pokreta (Dawes , 1984). O uticaju poremećene glikoregulacije biće reči nešto kasnije.

Monitoring fetalnih respiratornih pokreta korišćenjem ultrazvuka originalno je opisan od strane Boddy-ja i Robinsona (Boddy i Robinson, 1971). Kasnije su brojni autori opisali šemu tih pokreta prvo u normalnim trudnoćama (Cosmi et al, 2003), a kasnije i u određenim patološkim entitetima (Badalian et al, 1996).

1.9.b Potkožno masno tkivo fetusa

Rečeno je da je abdominalna cirkumferencija najsenzitivniji od svih ostalih individualnih parametara u detekciji intenziviranog fetalnog rasta. Međutim, formule za procenu telesne mase fetusa na osnovu jednog ili kombinacije više različitih parametara, kao i vrednosti AC-a rezultuju širokim rasponom greške ($\pm 10\%$), što ima uticaja na kliničku praksu (Chang et al, 1992). Masno tkivo fetusa direktno korelira sa energetske depozicije i koristi se za nutricionu procenu fetusa. Takođe, masno tkivo konstituiše 12-14% normalne telesne mase na rođenju. Zbog

svega toga, ultrazvučna procena adipoznog tkiva je korisna u evaluaciji abnormalnosti fetalnog rasta (Larciprete et al, 2003). Brojne studije izvele su ultrazvučna antropometrijska merenja fetalnog masnog tkiva. Među najčešće evaluiranim je merenje masnog tkiva na nivou fetalnog abdomena, a što se izvodi lako i veoma brzo (Larciprete et al, 2003; Melamed et al, 2010).

1.10 Ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica

Široko primenjivani skrining fetalnog rasta i fetalnih abnormalnosti, definisao je ultrazvučne markere GDM, odnosno one fenomene koji često prate trudnoću komplikovanu sa GDM, a mogu se uočiti, posmatrati i pratiti ultrazvučnim pregledima. U njih spadaju asimetrična akceleracija fetalnog rasta sa karakterističnom telesnom kompozicijom koja rezultuje asimetričnom makrozomijom ploda, povećana količina potkožnog masnog tkiva ploda, uvećanje placentalnih dimenzija, pa tako i njene debljine, povećana količina plodove vode, intenzivirani fetalni disajni pokreti i povećane dimenzije fetalnog srca. Nauka je odgonetnula razloge njihovog javljanja u GDM.

1.10.a Asimetrična makrozomija ploda

Učestalost asimetričnog ubrzanja fetalnog rasta, asimetrične makrozomije, je 3 puta veća u odnosu na normalne trudnoće (Evers et al, 2004). Fetus izložen visokim vrednostima maternalne glikemije reaguje stvaranjem većih količina insulina, koji se oslobađaju u fetalnu cirkulaciju. Insulin ima veliki broj svojstava koji promovišu fetalni rast (Preece et Jovanovic , 2002), što rezultuje fetalnom makrozomijom (Langer et al, 1994). Glavni razlog porasta telesne mase fetusa su organomegalija insulin zavisnih tkiva (jetra i srce) i povećano deponovanje masti u organizmu fetusa (Langer , 2000).

1.10.b Povećane dimenzije fetalnog srca

Hipertrofična kardiomiopatija u dece majki sa dijabetesom, karakteriše se zadebljanjem interventrikularnog septuma i u manjoj meri komornih zidova. Ovo se uočava čak i kod trudnica sa zadovoljavajućom metaboličkom kontrolom (Weber et al, 1991; Ghandi et al, 1995). Razvoj hipertrofične kardiomiopatije je posledica fetalne hiperinsulinemije, povećane ekspresije i afiniteta insulinskih receptora, što dovodi do proliferacije i hipertrofije miocita (Breitweiser et al, 1980; Buchanan , Kitzmiller , 1994). Fetalne ehokardiografske studije sugerišu da početak razvoja hipertrofije miokarda u ovih fetusa započinje pre 20. nedelje trudnoće, jer su dokumentovane veće vrednosti debljine interventrikularnog septuma u odnosu na fetuse zdravih majki (Weber et al, 1991; Macklon et al, 1998; Veille et al, 1993). U drugom i trećem trimestru trudnoće ovaj fenomen je izraženiji, a prisutan je i kada se dimenzije srca podese, odnosno uporede sa telesnom masom fetusa (Fontes-Pedra et al, 2002; Hornberger , 2006; Sharland et Allan , 2003).

1.10.c Povećana količina fetalnog masnog tkiva

Fetusi majki sa dijabetesom imaju veću količinu masnoga tkiva u odnosu na fetuse zdravih majki (Rossi et al, 2000; Vimercati et al, 2006). Insulin stimuliše sintezu glikogena u jetri. Kada akumulacija glikogena u jetri dostigne maksimum, dalja sinteza se zaustavlja. Međutim, jetra zasićena glikogenom i dalje preuzima glukozu, ali je hepatociti tada "prebacuju" u druge metaboličke puteve, prvenstveno u procese sinteze masnih kiselina. Ovo obezbeđuje slobodne masne kiseline koje koriste druga tkiva i ćelije, na primer adipociti, koji ih koriste za sintezu triglicerida. Takođe, insulin inhibira razlaganje masti, inhibišući

intracelularnu lipazu i istovremeno olakšava ulazak glukoze u adipocite, koji je koriste za sintezu glicerola. Glicerol zajedno sa masnim kiselinama sintetisanim u jetri, koristi se za sintezu triglicerida u adipocitima. Ovim mehanizmima insulin je uključen u dalju akumulaciju triglicerida u masnim ćelijama fetusa. Posmatrano iz perspektive celokupnog fetalnog organizma, insulin ima efekat poštede masnog tkiva. Ne samo da utiče na većinu ćelija da prvenstveno oksidišu karbohidrate umesto masnih kiselina u procesima stvaranja energije, već i indirektno stimuliše akumulaciju masti u adipoznom tkivu (Williams 2001; Preece , Jovanovic , 2002; Langer 2000).

1.10.d Intenzivirani disajni pokreti ploda

Nivo glikoze u krvi involviran je u regulaciji fetalnog respiratornog centra. U trudnoćama komplikovanim GDM-om hiperglikemija smanjuje ekspiratornu fazu fetalnog disajnog ciklusa i odnos inspiracije i ekspiracije za više od 15% u periodu od 30. do 36. nedelje trudnoće (Badalian et al, 1996).

1.10.e Povećana količina plodove vode

Značajno veće vrednosti AFI u pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetesom su prisutne u odnosu na AFI vrednosti zdravih trudnica. Dokazano je da dugotrajna hiperglikemija i povećane vrednosti HbA1c imaju veliku ulogu u porastu AFI u trudnica koje boluju od svih vrsta dijabetesa (Zamlynski et al, 2005). U populaciji loše kontrolisanih trudnica obolelih od dijabetesa demonstrirana je visoko statistički značajna linearna povezanost između AFI centila i telesne mase na rođenju (Vink et al, 2006).

1.10.f Povećane placentalne dimenzije i njen ultrazvučno “nezreli” izgled

Kod trudnica koje boluju od preegzistettnog dijabetesa ili GDM-a, fetus ima intenziviran oksidativni metabolizam. To ga čini više hipoksemičnijim u odnosu na fetuse zdravih majki (Maulik et al, 2002). Povećana placentalna masa i njena debljina predstavljaju pozitivan adaptivni mehanizam koji fetus štiti od hipoksemije (Hornberger, 2006). U sisara, ćelijska proliferacija se javlja uporedo sa placentalnim razvojem. Moguće je da dijabetes indukuje abnormalnu i nekontrolisanu proliferaciju ćelija placentne, koja je slična onoj u drugim organima (na primer u retini). Takođe, ispitivanja su pokazala da postoji značajno veći broj proliferišućih ćelija placentne u pacova sa indukovanim dijabetesom u odnosu na grupu zdravih pacova, što je imalo za posledicu i zadebljanje placentalne barijere, koja se odrazila i posteljičnu debljinu i na maternalno-fetalnu razmenu kiseonika i drugih materija (Zorn et al, 2011). Sve ovo, kao i povećano skladištenje glikogena u placenti, odgovorni su za zadebljanje placentne i njen “nezreliji” ultrazvučni izgled u odnosu na placentne zdravih majki (Thompson et al, 2002). “Neuspeh” placentalnog sazrevanja je suspektan na GDM (Merz et Weber , 2005).

2. RADNA HIPOTEZA

Ultrazvučni nalaz i predloženi skor mogu biti validni i pouzdani metodi otkrivanja šećerne bolesti trudnica.

3. CILJEVI DISERTACIJE

1. Ispitati validnost ultrazvučnih nalaza (baziranih na otkrivanju određenih ultrazvučnih karakteristika) u otkrivanju GDM-a.
2. Formirati ultrazvučni skor za otkrivanje GDM-a (UGDS), zasnovanog na prisustvu određenih ultrazvučnih parametara, te ispitati njegovu validnost u otkrivanju GDM-a.
3. Ispitati pouzdanost i bezbednost primene ultrazvučnog skora u detekciji GDM-a.

4. MATERIJAL I METODOLOGIJA

Studija preseka sprovedena je u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra „Zemun“- Beograd i u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, a u periodu od januara 2010. do aprila 2012. godine. Proračun veličine uzorka rađen je na osnovu očekivane senzitivnosti ultrazvučnog skora (tačkasta procena) u odnosu na zlatni standard (OGTT) od $\geq 80\%$, preciznost od 7% i alfa grešku od 0,05 i iznosio je 124 ispitanice. Studija je obuhvatila 136 žena, jer se uzela u obzir i mogućnost postojanja nedostajućih podataka od 10%. Studijska populacija obuhvatila je trudnice upućene na izvođenje oGTT-a. Nakon davanja informišućeg pristanka, uzeta im je medicinska i akušerska anamneza. Zatim je urađen ultrazvučni pregled, a nakon njega i oralni test opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT), kao „zlatni“ dijagnostički standard za GDM.

Inkluzioni kriterijumi bili su:

1. vitalna monofetalna trudnoća;
2. starost trudnoće veća od 23 nedelje;
3. prisustvo najmanje jednog ili više faktora rizika za GDM i to bilo: maternalnih (BMI>30, multiparitet, životna dob > 35 godina, prethodno rađanje deteta porođajne telesne mase veće od 4000 grama, sindrom policističnih ovarijuma, postojanje dijabetesa u kod rođaka prvog kolena) i / ili onih vezanih trudnoću (polihidramnion i makrozomija ploda u aktuelnoj trudnoći).

Iz studije su isključene trudnice sa pregestacijskim dijabetesom, hipertenzivnim sindromom u trudnoći, kongenitalnim anomalijama fetusa, konstatovanom fetalnom smrću.

Ultrazvučni pregledi obavljani su na Logic 3 expert ultrazvučnom aparatu, sa varijabilnom sondom od 2-5 MHz (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). Merenje fetalnog potkožnog masnog tkiva (ASCT), dimenzija fetalnog srca, količine plodove vode (amniotic fluid index, AFI) je obavljeno korišćenjem standardnih tehnika (Evers et al, 2004; Bethune et Bell, 2003; Guariglia et al, 2006; Awadh et al, 2006). Merenja ASCT su izvršena od unutrašnjeg do spoljašnjeg aspekta ehogenog potkožnog masnog tkiva, koje okružuje abdomen na nivou bubrega. Širina srca (CW), obim srca (CC) i debljina međukomornog septuma (IVS) merene su dvodimenzionalnim ultrazvukom u B-modu, na četvorokomornom preseku srca i IVS pozicioniranim u horizontalnom položaju. Merenje je vršeno u momentu maksimalnog komornog punjenja. Debljina posteljice (PT) je merena na mestu najšireg dijametra sagitalnog preseka, od horionske ploče do bazalne ploče i miometrijuma (Merz et Weber, 2005). Ultrasonografska zrelost posteljice procenjena je po Grannum klasifikaciji (Merz et Weber, 2005).

Posteljična nezrelost definisana je prisustvom nultog stepena zrelosti po Grannum klasifikaciji posle 26. nedelje trudnoće, prvog posle 32. nedelje i drugog posle 35. nedelje trudnoće (Merz et Weber, 2005). Za definisanje ultrazvučnih varijabli UGDS-a korišćene su sledeće cut-off vrednosti, a za odgovarajuću starost trudnoće (prikazane u zagradama):

1. Asimetrična makrozomija ploda: $AC > 2SD$, FL/AC odnos < 0.20 , HC/AC odnos < 0.96 (Langer 2000);
2. Zadebljanje ASCT: $>4,4$ mm (23-25), $>5,5$ mm (26-28), $>6,6$ mm (29-31), $>7,7$ mm (32-34), $>8,8$ mm (35-37), $>9,1$ mm (38-40) (Larciprete et al, 2003);
3. Povećana PT: >40 mm (24-28), >45 mm (29-31), >50 mm (32-34), >55 mm (35-39) (Elchalal et al, 2000);
4. Polihidramnion: >220 mm (24-26), >225 mm (27-29), >235 mm (30-32), >245 mm (33-37), >240 mm (38-39) (Moore et Coyle, 1990);
5. Povećanje CW izračunato na osnovu sume broja nedelje trudnoće u momentu pregleda i X vrednosti, koja zavisi od starosti trudnoće i iznosi: X = 2 (24-27); 5 (28-30); 6 (31-32); 7 (33-34); 8 (≥ 35) (Jeanty et al, 1984);
6. Povećane CC: ≥ 95 (24-28); ≥ 100 (29-32); ≥ 120 (33-36); ≥ 140 (≥ 37) (Chanthasenanot et al, 2008);
7. Zadebljanje IVS: ≥ 2.5 (24-28); ≥ 3.0 (29-30); ≥ 3.5 (33-36); ≥ 4.0 (≥ 37) (Chanthasenanot et al, 2008).

U izvođenju oGTT-a korišćen je standardni protokol, koji podrazumeva da se test izvodi posle uzdržavanja od uzimanja hrane u roku od 12 sati, a kome su prethodila 3 dana uobičajenih obroka i fizičke aktivnosti. Posle određivanja glikemije naše, pacijent je konzumirao rastvor sa 100 g glukoze, a potom se u tri navrata, na svakih sat vremena, određivala vrednosti glikemije u venskoj krvi. Glikemija je određivana oxidase metodom GOD-PAP (Synchron Systems; Beckman-Coulter Instruments, Brea, CA). Ispitanice su konzumirale rashlađeni glukozni rastvor, a da bi smanjili neželjena dejstva OGTT-a (mučnina, povraćanje i abdominalna distenzija) (Reece et al, 2007). U postavljanju dijagnoze GDM-a

korišćeni su kriterijumi American Diabetes Association (American Diabetes Association 2008), a na osnovu 2 patološke vrednosti oGTT-a.

Ultrazvučni skor formiran je na osnovu prisustva ili odsustva 9 ultrazvučnih varijabli: asimetrična makrozomija, povećanje CC, povećanje CW, zadebljanje IVS, zadebljanje ASCT, polihidramnion, intenzivirani fetalni disajni pokreti, povećanje PT, placentalna nezrelost. Prisustvo varijable nosilo je jedan poen, a odsustvo nula poena. Kreiranje ultrazvučnog scoring sistema, pored testiranja njegove efikasnosti i pouzdanosti u detekciji GDM-a, podrazumevalo je i definisanje cut-off vrednosti skora, nakon koje bi trudnice podvrgavali definitivnom dijagnostičkom testu, oGTT-u. Sva ultrazvučna merenja prethodila su izvođenju oGTT-a.

Izvođenje studije je odobreno od strane Etičkog komiteta Kliničkog-bolničkog centra "Zemun"- Beograd, pod brojem 269/1 i Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu, pod brojem 29/II-1.

Statistička analiza

Statistička metodologija

U radu su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Od metoda deskriptivne statistike korišćene su mere centralne tendencije i mere varijabiliteta i to: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, medijana sa interkvartilnim opsegom, minimalne i maksimalne vrednosti, kao i relativni brojevi za kategorijalne varijable. Od metoda inferencijalne statistike, korišćene su metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test za nevezane uzorke i test sume rangova - za numeričke varijable, u zavisnosti od normalnosti raspodele, kao i Hi kvadrat test i Fišer-ov test tačne verovatnoće u zavisnosti od numeričkih ograničenja.

Procena validnosti: Za evaluaciju posmatranih ultrazvučnih karakteristika radi sagledavanja mogućnosti njihove primene u funkciji dijagnostičkih testova, urađena je ROC analiza. Analiza validnosti predloženog ultrazvučnog skora, ali i svake od posmatranih ultrazvučnih karakteristika, izvršena je izračunavanjem njihove senzitivnosti, specifičnosti, sveukupne tačnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti. Sposobnost predloženog ultrazvučnog skora da diskriminiše između pozitivnih i negativnih rezultata oGTT-a opisana je korišćenjem različitih tački preseka ultrazvučnog skora. Izračunavanjem površine ispod krive prezentovana je kvantitativna mera prediktivne vrednosti testa za pozitivne vrednosti oGTT rezultata.

Procena pouzdanosti: Inicijalni ultrazvučni pregled je snimljen od strane jednog lekara, koji je izvršio odgovarajuća merenja i izračunao ultrazvučni skor odmah nakon pregleda. Takođe, još dva lekara različitog iskustva u radu sa ultrazvučnim aparatom (početnik i ekspert u oblasti ultrazvuka), pregledali su snimke i ponovili merenja i skorovanje, bez znanja originalnog ultrazvučnog skora i rezultata oGTT-a. Pouzdanost predloženog skrining metoda testirana je Intra-class correlation coefficient-om (ICC) i Cronbach's Alpha co-efficient-om (Alpha).

5. REZULTATI

Studija je izvedena u periodu od januara 2010. do aprila 2012. godine u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo Kliničko-bolničkog centra "Zemun" - Beograd i u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije.

U studiju je uključeno 136 trudnica koje nisu imale niti jedan od kriterijuma za isključenje iz studije i koje su ispunjavale inkluzione kriterijume vezane za jednoplodnost trudnoće i gestacionu starost veću od 23 nedelje, kao i najmanje jedan od navedenih faktora rizika za šećernu bolest u trudnoći. To praktično znači da su neke ispitanice imale jedan, a ostale 2 ili više faktora rizika. Sve su detaljno upućene u studijski protokol, a preko informacija koje su dobile u pisanoj formi. Nakon informacija koje su primile, dale su pisani pristanak za učestvovanje u studiji. Nakon toga su bile podvrgnute ultrazvučnom pregledu. Vremenski interval između ultrazvučnog pregleda i testa oralnog opterećenja sa 100g glukoze, koji je nakon njega usledio, bio je uvek manji od 24 časa.

Četri ispitanice nisu uspele da dovrše svoje učestvovanje u studiji, što čini 2.94% nedostajućih podataka.

Karakteristike studijske populacije prikazane su u tabeli broj 3. Porast telesne mase i BMI pre trudnoće i u momentu izvođenja studije dat je tabelom 4.

Tabela 3. Karakteristike studijske populacije

Varijable	N (%)
Životna dob (izražena u godinama)*	30.17 ± 5.192
Prvorotka	73 (55.3)
Drugorotka	47 (35.6)
Trećerotka	10 (7.6)
Višerotka	2 (1.5)
Bez ili sa osnovnim obrazovanjem	23 (17.4)
Srednje obrazovanje	77 (58.4)
Više i visoko obrazovanje	32 (24.2)
Pozitivna anamneza dijabetesa u porodici	72 (54.5)
Negativna anamneza dijabetesa u porodici	60 (45.5)
Trudnice u gestacionoj starosti :	
≤ 28. Nedelja	42 (31.8)
od 29. do 34.nedelje	57 (43.2)
≥ 35.nedelja	33 (25)

*; životna dob je prezentovana kao $X \pm SD$.

Tabela 4. BMI pre trudnoće, u momentu izvođenja oGTT-a i porast t.m. u trudnoći

	oGTT	N	X	SD	T	P
BMI u trudnoći*	Normalan	88	26.1090	4.19361	-2.230	0.027
	Patološki	44	28.0630	5.69875		
BMI pre trudnoće*	Normalan	88	23.5942	4.20875	-2.754	0.007
	Patološki	44	26.0270	5.77595		
Porast tm u trudnoći¶	Normalan	88	11.26	5.284	-0.483	0.630
	Patološki	44	11.73	5.105		

*: iskazan u kg/m² ; ¶: iskazan u kg

Nije bilo statistički značajne razlike u demografskim karakteristikama između onih trudnica kod kojih je postavljena dijagnoza GDM-a u odnosu na one u kojih je GDM isključen.

Prevalenca GDM-a u studijskoj populaciji iznosila je 33.33 %.

Rezultati ultrazvučnog merenja konstituenata predloženog skora za detekciju šećerne bolesti trudnica su se visoko statistički značajno razlikovali između zdravih trudnica i onih sa GDM-om, što je prikazano u tabeli 5.

Tabela 5. Rezultati ultrazvučnog merenja i stadiranja konstituenata skora

Rezultat oGTT-a		N	X	SD	T	P
AFI*	Normalan	88	144.95	38.923	-5.610	<0.0001
	Patološki	44	187.93	46.259		
ASCT*	Normalan	88	5.855	1.4931	-7.336	<0.0001
	Patološki	44	8.043	1.8392		
CW*	Normalan	88	31.87	4.563	-4.116	<0.0001
	Patološki	44	35.58	5.483		
CC*	Normalan	88	108.923	15.9491	-5.694	<0.0001
	Patološki	44	127.041	19.5791		
IVS*	Normalan	88	3.78	0.850	-5.736	<0.0001
	Patološki	44	4.73	0.979		
PT*	Normalan	88	33.117	6.6784	-7.164	<0.0001
	Patološki	44	42.725	8.3235		
Placentalna zrelost¶	Normalan	88	1.84	0.623	6.704	<0.0001
	Patološki	44	1.05	0.680		

*: vrednosti izražene u mm; ¶: vrednosti izražene u stepenu zrelosti po Grannum klasifikaciji; N: broj ispitanica; X: srednja vrednost; SD: standardna devijacija; t: vrednost t-testa

Ultrazvučni markeri GDM-a su češći u trudnica sa patološkim vrednostima oGTT-a, a razlika je visoko statistički značajna (Tabela 6).

Tabela 6. Učestalost ultrazvučnih markera GDM-a među zdravim i obolelim trudnicama

Varijabla	oGTT		P
	Normalan n=88 (66.37%)	Patološki n=44 (33.33%)	
Polihidramnion	14 (15,9%)	25 (56,8%)	<0.0001
Zadebljan ASCT	5 (5,7%)	29 (65,9%)	<0.0001
Povećan CW	6 (6,8%)	23 (52,3%)	<0.0001
Povećan CC	6 (6,8%)	29 (65,9%)	<0.0001
Zadebljan IVS	28 (31,8%)	34 (77,3%)	<0.0001
Povećana placentalna debljina	22 (25,0%)	35 (79,5%)	<0.0001
Nezrelost placentae	11 (12,5%)	39 (88,6%)	<0.0001
Intenzivirani disajni pokreti	11 (12,5%)	34 (77,3%)	<0.0001
Asimetrična makrozomija	15 (17,0%)	25 (56,8%)	<0.0001

Dijagnostičke karakteristike (senzitivnost, specifičnost, sveukupna tačnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost) ultrazvučnih markera GDM-a date su u tabeli broj 7 i broj 8, dok je zbirna prediktivna vrednost ultrazvučnih markera prikazana ROC krivom data u grafikonu broj 1.

Tabela 7. Specifičnost, senzitivnost i sveukupna tačnost konstituenata ultrazvučnog skora

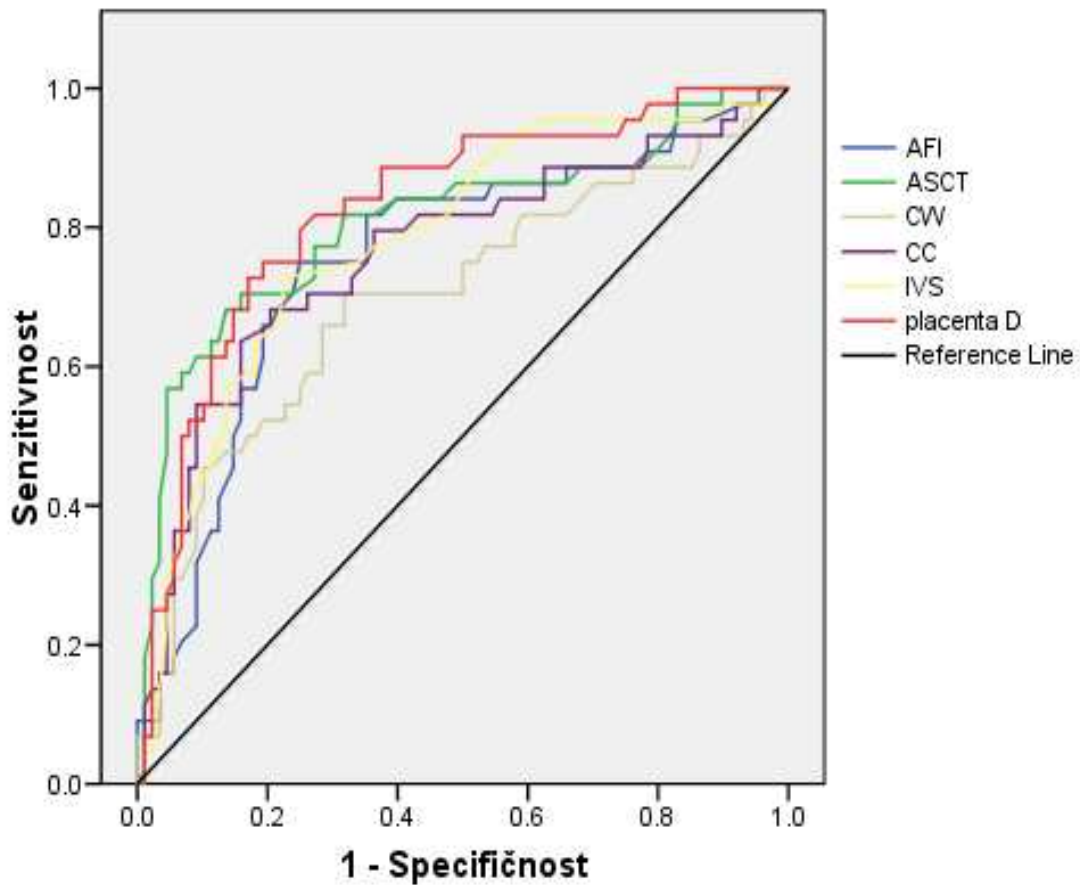
Varijabla	Sp	95% CI	Sn	95% CI	ST	95% CI
Polyhydramnion	84,1%	91-100%	56,8%	70-93%	91%	86-96%
Zadebljanje ASCT	94,3%	89-99%	65,9%	52-80%	85%	79-91%
Zadebljan CW	93,2%	88-98%	52,3%	38-67%	80%	73-86%
Zadebljan CC	93,2%	88-98%	65,9%	52-80%	84%	78-90%
Zadebljan IVS	68,2%	58-78%	77,3%	65-90%	71%	63-79%
Povećana PT	75,0%	66-84%	79,5%	68-91%	77%	69-84%
Placentalna nezrelost	87,5%	81-94%	88,6%	79-98%	88%	82-93%
Intenzivirani DP	87,5%	81-94%	77,3%	65-90%	84%	78-90%
Asimetrična makrozomija	83,0%	75-91%	56,8%	42-71%	74%	67-82%

Sp-specifičnost; Sn-senzitivnost; ST-sveukupna tačnost; CI-interval poverenja

Tabela 8. Negativna i pozitivna prediktivna vrednost i negativni i pozitivni odnos verodostojnosti konstituenata ultrazvučnog skora

Varijabla	NPV	95%CI	PPV	95%CI	NLR	95%CI	PLR	95%CI
Polyhydramnion	79,6%	70-87	64,1%	47-78	0,19	0,1-0,3	18	6,8-47
Zadebljanje ASCT	84,7%	77-91	85,3%	68-94	0,36	0,2-0,5	11,6	4,8-28
Zadebljan CW	79,6%	70-87	79,3%	60-91	0,51	0,3-0,7	7,67	3,3-17
Zadebljan CC	84,5%	75-91	82,9%	66-93	0,37	0,2-0,5	9,67	4,3-21
Zadebljan IVS	85,7%	75-93	54,8%	42-67	0,33	0,2-0,6	2,43	1,7-3,4
Povećana PT	88,0%	80-94	61,4%	48-74	0,27	0,2-0,5	3,18	2,1-4,7
Placentalna nezrelost	93,9%	86-98	78,0%	64-88	0,13	0,1-0,3	7,09	4-12,5
Intenzivirani DP	88,5%	79-94	75,6%	60-97	0,26	0,2-0,4	6,18	3,5-11
Asimetrična makrozomija	79,3%	69-87	62,5%	46-79	0,52	0,4-0,7	3,33	2-5,5

NPV-negativna prediktivna vrednost; PPV-pozitivna prediktivna vrednost; NLR-negativni odnos verodostojnosti; PLR-pozitivni odnos verodostojnosti; CI-interval poverenja



Grafikon 1. Prediktivna vrednost ultrazvučnih markera prikazana ROC krivom

Rezultati logističke regresione analize koja je evaluirala odnos između ultrazvučnih markera GDM-a i rezultata oGTT-a su prezentovani u tabeli 9.

Tabela 9. Rezultati logističke regresione analize, izvedene u cilju evaluacije odnosa između ultrazvučnih markera GDM-a i rezultata oGTT-a

	Univarijantna			Multivarijantna		
	p	RR	95% CI	P	RR	95% CI
IAP§	<0.0001	54,600	17,72-168,20	<0.0001	49,09	7,04-342,28
IBM⊖	<0.0001	23,800	9,235-61,337	<0.0001	38,53	5,87-252,87
AM!	<0.0001	6,404	2,834-14,470	0,022	8,706	1,37-55,47
Povećan ASCT*	<0.0001	32,093	10,72-96,11	0,004	13,58	2,34-78,85
Zadebljan IVS¶	<0.0001	7,286	3,159-16,804	/	/	/
Povećan CW‡	<0.0001	14,968	5,406-41,441	/	/	/
Povećan CC†	<0.0001	26,422	9,366-74,540	/	/	/
Povećana PT¥	<0.0001	11,667	4,853-28,047	/	/	/
Polihidramnion	<0.0001	6,955	3,045-15,885	/	/	/

*: potkožno masno tkivo fetusa; !: asimetrična makrozomija; †: obim fetalnog srca; ‡: širina fetalnog srca; ¶: interventrikularni septum; §: nezreli izgled placentе; ⊖: intenzivirani fetalni disajni pokreti; ¥: placentalna debljina.

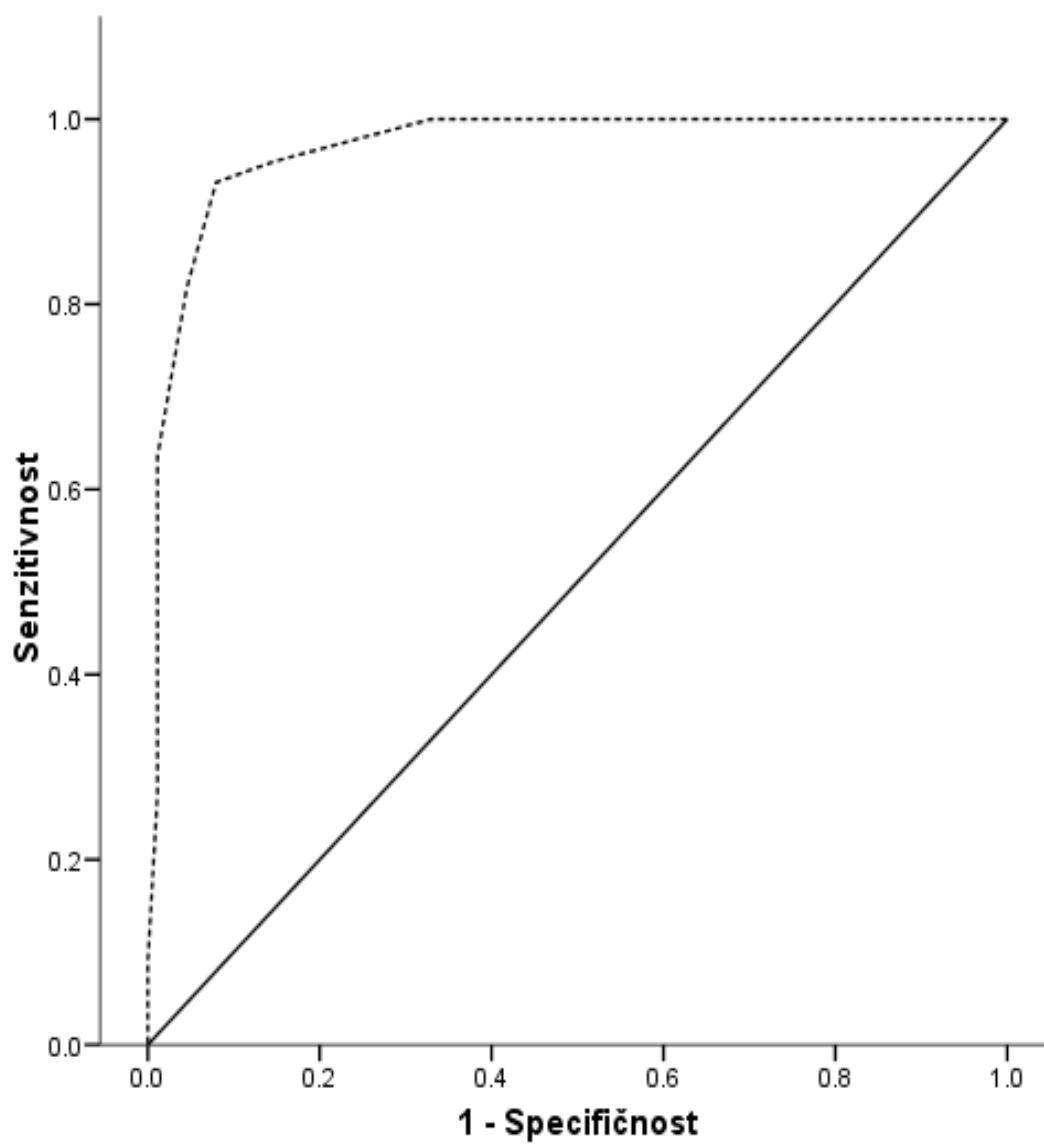
Dijagnostičke performance predloženog ultrazvučnog skora u detekciji GDM-a su demonstrirane u tabelama broj 10 i 11, dok je u grafikonu broj 2 prikazan rezultat ROC analize za predloženu "cut-off" vrednost skora od $\geq 4+$ (površina ispod krive iznosila je 0.969 u 95% CI (0.943-0.996); SE = 0.014, p < 0.0001.

Tabela 10. Senzitivnost, specifičnost i sveukupna tačnost različitih vrednosti ultrazvučnog skora u detekciji GDM-a

Skor	Sp	95% CI	Sn	95% CI	ST	95% CI
≥1+	29,5%	20-39%	100,0%	100-100%	53%	45-62%
≥2+	67,0%	57-77%	100,0%	100-100%	78%	71-85%
≥3+	85,2%	78-93%	95,5%	89-100%	89%	83-94%
≥4+	92,0%	86-98%	93,2%	86-100%	92%	88-97%
≥5+	95,5%	91-100%	81,8%	70-93%	91%	86-96%

Tabela 11. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost i pozitivni i negativni odnos verodostojnosti različitih vrednosti ultrazvučnog skora u detekciji GDM-a

Skor	NPV	95% CI	PPV	95% CI	PLR	95% CI	NLR	95% CI
≥1+	100,0%	84-100	41,5%	32-51	1,42	1,2-1,6	/	/
≥2+	100,0%	92-100	60,3%	48-71	3,03	2,3-4,1	/	/
≥3+	97,4%	90-100	76,4%	63-86	6,46	3,9-10,7	0,05	0,01-0,2
≥4+	96,4%	89-99	85,4%	72-93	11,71	5,7-23,9	0,07	0,02-0,2
≥5+	91,3%	83-96	90,0%	75-97	18	6,8-47,3	0,19	0,1-0,36



Grafikon 2. Rezultat ROC analize za predloženu "cut-off" vrednost skora od $\geq 4+$

Tabela broj 12 pokazuje učestalost pacijenata sa vrednostima ultrazvučnog skora jednakim ili većim od 4 kod kojih je dijagnostikovano GDM u poređenju sa onima koji nemaju GDM.

Tabela 12.

	oGTT		Ukupno
	Normalan (88)	Patološki (44)	
Skor < 4	81	3	84
Skor ≥ 4	7	41	48
Ukupno	88	44	132

Pouzdanost predloženog skrining metoda iznosi: za Intra-class correlation coefficient (ICC) 0.969 (95% CI: 0.935, 0.987) i za Cronbach's Alpha co-efficient (Alpha) 0.969.

Rečeno je da četiri ispitanice nisu uspele da dovrše svoje učestvovanje u studiji, što čini 2.94% nedostajućih podataka. Razlozi nedostajućih podataka su sledeći. Tri trudnice su zbog mučnine uzrokovane konzumacijom glukoznog rastvora povratile, tako da su zbog nemogućnosti adekvatnog izvođenja oGTT-a isključene iz studije. Kod jedne ispitanice, koja je do tada imala trudnoću urednog toka i nije imala bilo koji od ekskluzionih kriterijuma, došlo je u momentu konzumiranja glukoznog rastvora do pojave krvarenja iz materice, te je izvođenje testa prekinuto. Dijagnostička evaluacija koja je izvedena odmah nakon ove pojave ustanovila je postojanje povišenih vrednosti arterijskog pritiska i započetu placentalnu abrupciju. Zato je ova trudnica isključena iz studije.

6. DISKUSIJA

6.1 Epidemiologija i karakteristike studijske populacije

Demografske karakteristike ispitanica uglavnom se nisu značajno razlikovale između grupe zdravih i grupe trudnica sa GDM-om. Ustanovljena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.01$) BMI vrednosti pre trudnoće i statistički značajna razlika ($p < 0.05$) BMI vrednosti u momentu izvođenja oGTT-a između pacijenata sa dijagnozom GDM-a i zdravih trudnica. Međutim, poredeći ove ispitanice nismo našli statistički značajnu razliku u porastu telesne mase u aktuelnoj trudnoći ($p = 0.630$). Rezultati su u saglasju sa velikim brojem prethodno izvedenih studija koje su izučavale povezanost telesne mase i šećerne bolesti trudnica. One su kao glavnog prediktora bolesti označile visoku vrednost BMI pre trudnoće, dok su porast telesne mase i BMI vrednost tokom trudnoće bili od manjeg značaja za predviđanje bolesti (Morisset et al, 2011; Most et Langer, 2011).

Populacija naših ispitanica je bila sastavljena isključivo od trudnica sa rizikom nastanka bolesti, a prevalenca GDM-a iznosila je 33.33%. Populacija visoko-rizičnih trudnica je predmet GDM skrininga u najvećem delu sveta, pa tako i u našoj zemlji. Nju čine osobe kako sa jednim, tako i sa više faktora rizika. Prevalenca bolesti među ispitanicama koje je analizirala ova doktorska disertacija je skoro identična onoj objavljenoj u studiji Persson-a i saradnika. Oni su u populaciji komparabilnih trudnica u Švedskoj zabeležili prevalencu bolesti od 31.3% (Persson et al, 2009). Takođe, u saglasju je sa prevalencom šećerne bolesti

trudnica u studiji Di Cianni-a i saradnika (Di Cianni et al, 2003). Ipak, prevalenca u našoj studijskoj populaciji je nešto manja u odnosu na onu dobijenu u istraživanju Murgia-e i saradnika, a koja je iznosila 39.8% i koja je analizirala populaciju trudnica sa identičnim faktorima rizika nastanka GDM-a (Murgia et al, 2008). Postoje dva objašnjenja uočene razlike prevalenci naše i njihove populacije. Prvo se odnosi na gestacionu starost u momentu izvođenja oGTT-a. U njihovoj studiji, on je rađen do 32. nedelje trudnoće, a u našoj i nakon tog perioda, što je otkrilo i one slučajeve bolesti nastale od sredine trećeg trimestra trudnoće. Drugo objašnjenje se odnosi na različite karakteristike studijskih populacija. Tako je studija Murgia-e izvedena u populaciji stanovnika Sardinije, koja sa stanovništvom Finske deli prvo mesto u Evropi po prevalenci T2DM i GDM-a. U studiji Mosesa i saradnika prevalenca GDM-a u visoko rizičnoj populaciji se kretala od 8.5% kod osoba sa jednim i to najslabijim faktorom rizika, do 60.8% kod osoba sa kombinacijom nekoliko faktora rizika (Moses et al, 1995). Od brojne literature koja se bavila ovom problematikom, najniža prevalenca GDM-a u populaciji osoba sa rizikom nastanka bolesti zabeležena je u studiji Chanprapaph-a i Sutjarit-a i iznosila je samo 7.05% (Chanprapaph et Sutjarit, 2004). Međutim, treba imati u vidu da je ona rađena u populaciji žena Tajlanda, koju uopšteno karakteriše niska prevalenca GDM-a i T2DM. Takođe, za razliku od populacije koja je predmet ove doktorske disertacije, u studiji Chanprapaph-a i Sutjarit-a zlatni dijagnostički standard (oGTT) nije rađen kod svih, već samo u trudnica kod kojih je skrining test (GCT) pokazao patološke vrednosti. Kao što je u uvodu disertacije rečeno, imajući u vidu senzitivnost GCT kao skrining metode, smatra se da oko 20% obolelih trudnica na ovaj način ne bude otkriveno, što su mogući razlozi diskrepance naše i njihove prevalence bolesti.

Analizirajući faktore rizika GDM-a prisutne u našoj populaciji trudnica, ustanovili smo da su faktori rizika u aktuelnoj trudnoći bili prisutni u 16%

slučajeva (22/132), što se poklapa sa podacima koje smo nalazili u literaturi. U populacionoj studiji preseka Persson i saradnika, koja je obuhvatila 822 trudnice podvrgnute skriningu GDM-a, 15.9% činile su žene koje su imale faktore rizika u aktuelnoj trudnoći (Persson et al, 2009). Od ovih faktora asimetrična akceleracija fetalnog rasta bila je najzastupljenija sa 59%, potom povećane vrednosti nasumično određivane glikemije sa 42%, dok je polihidramnion bio najmanje zastupljen sa 1% (Persson et al, 2009). Trudnice koje su razvile GDM rizične faktore tokom trudnoće bile su značajno većih vrednosti BMI u odnosu na trudnice bez faktora rizika u aktuelnoj trudnoći, 27.8 prema 24.3, $p < 0.001$, što je slično našim rezultatima.

6.2 Ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica

Ova doktorska disertacija potvrdila je značajno veću učestalost svih ultrazvučnih markera GDM-a u trudnica kod kojih je ustanovljeno prisustvo ovog patološkog entiteta ($p < 0.0001$), a što je u saglasnosti sa velikim brojem studija koje su se bavile ovom problematikom (Breitwieser et al, 1980; Hornberger 2006; Sharland et Allan, 1992; Larciprete et al, 2003; Badalian et al, 1996; Zamlynski et al, 2005; Vink et al, 2006; Maulik et al, 2002; Thompson et al, 2002; Bethune et Bell, 2003; Guariglia et al, 2006; Awadh et al, 2006; Merz et Weber, 2005). Među obolelim trudnicama, od svih posmatranih markera najčešće je prisutna placentalna nezrelost, koja se javljala u 88.6% obolelih, a posle nje sledi povećana placentalna debljina sa 79.5% i zadebljani IVS i intenzivirani disajni pokreti koji su bili zastupljeni u 77.3% slučajeva. Najređe se javljao povećan CW, sa učestalošću od 52.2%.

Takođe, univarijantna regresiona analiza pokazala je da je svaki od evaluiranih markera, odnosno konstituenata predloženog ultrazvučnog skora

prediktor GDM-a, što je u saglasnosti sa velikim brojem studija (Weber et al, 1991; Gandhi et al, 1995; Breitwieser et al, 1980; Hornberger 2006; Sharland et Allan, 1992; Larciprete et al, 2003; Badalian et al, 1996; Zamlynski et al, 2005; Vink et al, 2006; Maulik et al, 2002; Thompson et al, 2002; Bethune et Bell, 2003; Guariglia et al, 2006; Awadh et al, 2006; Merz et Weber, 2005). Upravo ovakvi rezultati opravdavaju nazive kao što su “ultrazvučni markeri gestacionog dijabetesa” i “ultrazvučni markeri glikemijske kontrole”, a koji se koriste u opisivanju konstituenata predloženog ultrasonografskog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica. Najveći relativni rizik za prisustvo GDM-a nosi prisustvo placentalne nezrelosti, koji iznosi čak 54.6, a prati ga povećana količina potkožnog masnog tkiva sa relativnim rizikom od 32.09. Najmanji relativni rizik nosi prisustvo asimetrične makrozomije ploda od 6.4.

Multivarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da postoje četiri nezavisna prediktora šećerne bolesti trudnica. Među njima je najjači placentalna nezrelost, koja nosi relativni rizik od 49.09, potom intenzivirani disajni pokreti ploda sa rizikom 38.53, a slede povećanje količine potkožnog masnog tkiva sa 13.58 i asimetrična makrozomija ploda sa 8.7. Zato je u diskusiji rezultata dat poseban osvrt na ova četiri konstituenta predloženog skora.

6.2.a Zadebljanje potkožnog masnog tkiva

Jedna od komponenti predloženog ultrazvučnog skora za detekciju trudničkog šećera je merenje dimenzija potkožnog masnog tkiva. Još davne 1977. godine, u radu “Subkutano masno tkivo u novorođenčadi dijabetičnih majki, indikator kvaliteta kontrole dijabetesa”, objavljenom u prestižnom časopisu Lancet, Whitelaw je dokazao da je ASCT jači indeks kontrole maternalne glikemije

u odnosu na glikemijske profile koji se rade tokom trudnoće (Whitelaw, 1977). Ovo zapažanje, zajedno sa rezultatima drugih studija, sugerise da povećano zadebljanje fetalnog potkožnog tkiva može biti korišćeno ne samo u predikciji GDM-a, već i kao novi kriterijum direktne procene fetalnog metaboličkog statusa, a umesto tradicionalnih metoda indirektne evaluacije baziranih na vrednostima maternalnih glikemija. Disproporcionalni rast fetusa često je evidentan tek u trećem trimestru. Međutim, ASCT-om se neadekvatna maternalna metabolička kontrola može otkriti i ranije tokom trudnoće (Perović et al, 2011; Gojnić et al, 2012), te se on može koristiti i za ranije postavljanje dijagnoze GDM-a, ali i za određivanje momenta uvođenja insulina u terapiju i njegove odgovarajuće dozaže kod pacijenata gde dijetetski režim i umerena fizička aktivnost nisu postigli željene terapijske rezultate. Ovo je od izuzetnog značaja ako se ima u vidu važnost dobre metaboličke kontrole trudnice već od drugog trimestra gestacije, jer i najmanji stepen maternalne hiperglikemije može biti odgovoran za antropometrijske različitosti fetusa.

O značaju ASCT-a govore rezultati studije Greco-a i saradnika. Studijsku grupu činilo je 15 trudnica sa dobro kontrolisanim dijabetesom, dok je kontrolnu činilo 16 zdravih trudnica. Ultrazvučna merenja fetalnog masnog tkiva obavljena su na nivou fetalnog abdomena i supraskapularnog područja tokom 31. i 37. nedelje trudnoće. Na osnovu rezultata istraživanja autori su zaključili da je depozicija masnog tkiva povećana u svih trudica obolelih od dijabetesa, pa čak i u dobro kontrolisanih pacijenata (Greco et al, 2003). Iz ovoga možemo izvesti dva zaključka. Prvi, da je ASCT kao ultrazvučni marker GDM-a superioniji u predikciji ovog entiteta, odnosno poremećene glikemijske kontrole, u odnosu na konvencionalne metode određivanja različitih vrsta glikemija (preprandijalne, postprandijalne, nasumične). Ovo je potvrdila i studija Gojnić i saradnika, koja je prethodila ovoj disertaciji (Gojnić et al, 2012). Drugi zaključak je da povećane

vrednosti fetalnog adipoznog tkiva objašnjavaju pojavu makrozomičnih fetusa u trudnoća za koje se verovalo da su dobro kontrolisane, a u stvari se radilo o trudnoćama kojima konvencionalnim metodama nismo uspeli detektovati poremećaj glikoregulacije. Upravo o tome govori studija Louis Jovanovic, koja u zaključku doslovno kaže: “makrozomiju uprkos normoglikemiji treba nazvati makrozomijom usled nedetektovane hiperglikemije” (Jovanovic , 2001). I zaista, problemima nesavršene glikemijske kontrole tokom graviditeta i njenim efektima na ishod trudnoće bavio se veliki broj studija. Evers i saradnici zaključili su da se postprandijalne ekskuzije glikemije ne mogu uvek reflektovati i otkriti nivoima HbA1c (Evers et al, 2002). Sledstveno tome, intermitentne, odnosno sporadične hiperglikemije, koje su uobičajeno praćene normalnim nivoima HbA1c, mogu biti od većeg značaja od hroničnih hiperglikemija (praćenih povišenim HbA1c vrednostima), u uzrokovanju ubrzanog fetalnog rasta. Upravo do ovih zaključaka došli su Kyne-Grzebalski i saradnici u studiji kojom su istraživali epizodične hiperglikemije trudnica sa dijabetesom, kao mogućeg uzročnika akceleracije fetalnog rasta (Kyne-Grzebalski et al, 1999).

6.2.b Povećana placentalna debljina

Placenta je esencijalna za razmenu supstanci između majke i fetusa. Kroz nju se transferišu kiseonik i hranjive materije maternalne krvi u umbilikalnu venu ploda, dok se metabolički “otpad” i ugljen-dioksid fetalnih umbilikalnih arterija kroz nju prebacuju u vensku cirkulaciju majke. Zato normalan razvoj i adekvatna funkcija posteljice predstavljaju neophodan uslov za rast i razvoj zdravog fetusa. Nekada je za procenu placentalne funkcije korišćeno određivanje nivoa placentalnih hormona, ali je tu ulogu preuzeo ultrazvuk nakon njegovog uvođenja u rutinsku prenatalnu dijagnostiku.

Studija Ohagwu i saradnika pokazala je da ultrasonografski merena placentalna debljina raste sa gestacionom starošću, a da je taj odnos linearan (Ohagwu et al, 2009). Istovremeno, pokazali su da je povećanje placentalne debljine povezano sa gestacionim dijabetesom, fetalnim hidropsom i intrauterinim fetalnim infekcijama. Zato ovi autori preporučuju da merenje placentalne debljine bude obavezni deo svakog rutinskog ultrazvučnog pregleda. Rezultati studije Gojnić i saradnika pokazali su da je ultrazvučno merena placentalna debljina veća u trudnica sa neadekvatnom metaboličkom kontrolom (Gojnić et al, 2012). Ovo je, između ostalog, rezultat kompenzatornih procesa u suzbijanju hipoksemije i hipoksije fetusa majki obolelih od GDM-a.

Skokovi vrednosti maternalnih i fetalnih glikemija su praćeni epizodama fetalne hiperinsulinemije. Ona promovise ekcesivno skladištenje masti u organizmu fetusa, za koje je neophodno intenziviranje oksidativnog metabolizma, što dovodi do smanjenja nivoa kiseonika u fetalnoj krvi. Nauka je dala objašnjenje ovih procesa. Tako, maternalna hiperglikemija dovodi do hiperglikemije fetusa, koji na to odgovara povećanom produkcijom fetalnog insulina. Insulin stimuliše fetalni aerobni metabolizam glukoze i povećava potrebe fetusa za kiseonikom. U GDM-u često adekvatno snabdevanje kiseonikom nije moguće usled njegovog smanjenog dopremanja. Smanjeno dopremanje je rezultat većeg afiniteta za glikolizirani hemoglobin (Story et al, 1986), kao i zadebljanja placentalne bazalne membrane i redukovano utero-placentnog ili fetoplacentnog protoka, koji se dešavaju u GDM-u (Fadda et al, 2001; Saldeen et al, 2002). To može rezultovati fetalnom hipoksemijom i hipoksijom (Teramo et al, 1987). Hipoksija je potentni stimulator hipoksija-senzitivnog inducionog faktora, koji vodi povećanoj ekspresiji i sintezi onih supstanci koje igraju veliku ulogu u procesima angiogeneze (Lolmede et al, 2003; Arany et Hill, 1998). Među njima najvažniji je fibroblastni faktor rasta 2, čiji su nivoi u fetalnoj cirkulaciji povišeni u trudnoći komplikovanoj dijabetesom, kao posledica prethodno pomenutih procesa (Arany et Hill, 1998; Hill

et al, 1995). On je zaslužen za placentalnu angiogenezu koja vodi hiperkapilarizaciji placenti pacijenata sa T1DM, dok su rezultati istraživanja ove problematike u GDM-u međusobno kontradiktorni (Teasdale 1981; Babawale et al, 2000; Jirkovska et al, 2002). Većina, ali ne i sve studije, pronalaze povećan longitudinalni vaskularni rast i povećano grananje krvnih sudova posteljice u trudnoći komplikovanoj šećernom bolesti trudnica, što može biti jedan od razloga povećane placentalne debljine. Ipak, čak i studije koje ne pokazuju povećan vaskularni rast ne mogu biti dokaz odsustva opisanih promena, jer razlika dobijenih rezultata može reflektovati samo različiti momenat nastanka bolesti. Bolest se može ispoljiti kako u periodu kritičnom za vaskulogenezu i angiogenezu, ali i nakon tog perioda (Leach et Mayhew, 2005).

Jedna od placentalnih karakteristika u GDM-u je njena povećana masa, praćena povećanom funkcionalnom površinom sa maternalne, sinciciotrofoblastne, ali i sa fetalne, endotelijalne strane (Desoye et Shafrir, 1996). Šećernu bolest u trudnoći karakteriše preterano nutritivno snabdevanje fetusa. Zato povećanje placentalne površine u GDM-u deluje paradoksalno, jer ono potencijalno može dodatno povećati snabdevanje ploda hranjivim materijama. To nedvosmisleno pokazuje da je primarna funkcija posteljice adekvatno dopremanje kiseonika fetusu, a da efekti povećanih koncentracija faktora rasta, kao što je insulin, kao i kompenzatorni mehanizmi koji se bore protiv fetalne hipoksije, diktiraju i one placentalne promene koje se dešavaju na račun pojave neželjenih sporednih efekata.

Najčešća placentalna patologija i patofiziološke promene koje se viđaju u šećernoj bolesti trudnica objašnjavaju karakteristične ultrazvučne nalaze placentu u ovih pacijenata. Najčešća abnormalnost placentu u trudnica obolelih od GDM-a i preegzistirajućeg dijabetesa je vilusna nezrelost (Laurini et al, 1987; Fox, 1978). Široko je rasprostranjeno verovanje da su placentalne abnormalnosti posledica loše metaboličke kontrole tokom trudnoće. Međutim, Laurini je histopatološkom

analizom pokazao da se gotovo identične placentalne promene nalaze u svih obolelih trudnica, bez obzira na adekvatnost njihove glikemijske kontrole (Laurini et al, 1987).

Naglašena nezrelost placentalnih vilusa, koju karakteriše povećana difuziona razdaljina između interviloznog prostora i fetalnih kapilara, delimično je odgovorna za hroničnu fetalnu hipoksemiju fetusa dijabetičnih trudnica (Laurini et al, 1987). Prisustvo nukleisanih fetalnih eritrocita u umbilikalnoj krvi dokaz je fetalne hipoksemije, dok je njihovo prisustvo u perifernim placentalnim čupicama dokaz izražene hipoksemije fetusa (Green et Mimouni, 1990). Cooley i saradnici su pokazali da se povećana placentalna debljina često javlja i u trudnoćama sa fetalnom acidozom (Cooley et al, 2011). Studija Eversa i saradnika ukazala je da su placentalne dimenzije 58 trudnica sa dijabetesom veće od placentalnih dimenzija kontrolne grupe 38 zdravih trudnica. Autori sugerišu da je to kompenzatorni mehanizam suprotstavljen viloznom imaturitetu i fetalnoj hipoksemiji (Evers et al, 2003). Rezultati ove disertacije, kao i studija Perovića i saradnika koja joj je prethodila, pokazali su da je prisustvo povećanih placentalnih dimenzija, ultrazvučno detektovanih merenjem njene debljine, bilo značajno češće u trudnica sa dijagnozom GDM-a (Perović et al, 2011). Sa druge strane, studija Gojnić i saradnika pokazala je da su ultrazvučno evaluirane placentalne dimenzije bile značajno veće kod osoba sa dobrom glikemijskom kontrolom u odnosu na one sa slabijom metaboličkom regulacijom (Gojnić et al, 2012). Ovo je u suprotnosti sa studijom Laurinija i saradnika, koja ne nalazi značajne razlike patohistoloških placentalnih promena između trudnica sa lošom i sa adekvatnom glikoregulacijom (Laurini et al, 1987).

6.2.c Placentalna nezrelost

Napredak ultrasonografije omogućio je indirektnu procenu količine kalcijuma u placenti in utero. Grannum i saradnici su osamdesetih godina prošlog veka razvili sonografski klasifikacioni sistem za gradiranje placente u skladu sa maturacionim promenama (Grannum et al, 1979). Sprit i Kagan su ultrazvučno analizirajući placente, zaključili da je placentalna kalcifikacija proces normalnog starenja posteljice (Sprit et Kagan, 1980). Međutim, promene u uobičajenim procesima kalcifikacije su vezane za neka specifična stanja ili bolesti, kao što su hipertenzija, intrauterini zastoj rasta, visok paritet trudnice ili trudnoća ostvarena pri kraju reproduktivnog perioda žene. Bez obzira na veliki broj kontroverzi vezanih za poremećeno placentalno sazrevanje, najveći broj istraživača se slaže u sledećem: 1) placentalna kalcifikacija i porast placentalnog gradiranja su deo normalnog maturacionog procesa placente 2) trudnoće komplikovane zastojem fetalnog rasta praćene su bržim ultrazvučnim sazrevanjem placente, odnosno većim placentalnim stepenima zrelosti i na kraju, 3) trudnoće sa manjim stepenom kalcifikacije placente (odnosno ultrazvučno nezrele posteljice) su povezane sa visokim paritetom, Rh senzibilizacijom, pregestacijskim i gestacionim dijabetesom.

Studija Hillsa i saradnika, kojom je analizirano ultrazvučno gradiranje placenti u 630 visoko-rizičnih trudnoća pokazala je da se počevši od 28. nedelje trudnoće pa do termina, odložena placentalna maturacija znatno češće javljala u trudnoćama komplikovanim Rh senzitivizacijom i gestacionim dijabetesom (Hills et al, 1984). Na osnovu rezultata svoje studije, Clair i saradnici smatraju da ultrazvučno gradiranje placentalne zrelosti mora biti deo multifaktorijalne procene fetalne zrelosti u trudnoćama komplikovanim dijabetesom ili u drugim visoko rizičnim trudnoćama (Clair et al, 1983). Rezultati dobijeni analizom populacije kojom se bavila ova disertacija potvrđuju nalaze Hillsa i saradnika, a osim toga multivarijantna regresiona analiza je imaturnu placentu oglasila najjačim

nezavisnim prediktorom šećerne bolesti trudnica. Klinička vrednost ovog nalaza ogleda se u tome što svaki ovakav slučaj treba tretirati kao sumnju na postojanje bolesti i dijagnostiku upotpuniti izvođenjem oGTT-a.

Rečeno je da nezreliji izgled posteljice registrovan na ultrazvučnom pregledu nastaje i kao rezultat povećanog skladištenja glikogena u placenti. Fetalni insulin u normalnim trudnoćama, ali još izraženije u trudnoćama komplikovanim dijabetesom, može imati direktan i indirektan uticaj na placentu. Kao rezultat promenjene ekspresije pojedinih gena (Hiden et al, 2006), on stimuliše endotelijalnu sintezu glikogena (Desoye et al, 2004). Čak i u pacijenata sa GDM-om tretiranih higijensko-dijetetskim režimom, nivo placentalnog glikogena je povišen, skoro kao i u drugim formama dijabetesa (Desoye et Hauguel-de Mouzon, 2007). U ovom smislu, placenta je paradoksalno tkivo, jer ostala insulin zavisna tkiva imaju smanjenu količinu glikogena uzrokovanu insulinom rezistencijom. Sam insulin direktno ne menja nivo glikogena u trofoblastu. Glikogeni depoziti u dijabetesu nađeni su oko viloznih krvnih sudova i kapilara, što vodi zaključku da su oni nastali od glukoze iz fetalne cirkulacije (Desoye et Hauguel-de Mouzon, 2007). Pored sveprisutnog glukoznog transportera GLUT1, u placentalnom endotelijumu nalaze se i glukozni transporter visokog afiniteta GLUT3 i glikogenin, proteinski prekursor neophodan za sintezu glikogena (Hahn et al, 2001). Ovu hipotezu potvrđuje i nalaz povećane genske ekspresije glikogenina u placentama trudnica obolelih od GDM-a (Radaelli et al, 2003), kao i pojava insulin senzitivnog GLUT4 u endotelijumu placentu (Xing et al, 1998). Fetalna glukoza transportuje se u placentu (Schneider et al, 2003), a ova vrsta transporta je povećana u dijabetičnih pacova (Thomas et al, 1990). Posteljica je jedino fetalno tkivo sposobno za skladištenje ekscesivnih količina fetalne glukoze (Desoye et Hauguel-de Mouzon, 2007). Ova funkcija placentalnog endotelijuma dokazana je i u in vitro i u in vivo eksperimentima izvedenim na humanim i tkivima glodara (Goltzsch et al, 1987).

Ovo vodi ka hipotezi da određeni tipovi fetalne makrozomije nastaju kao rezultat placentalnog neuspeha da uskladišti višak glukoze koji se nalazi u fetalnoj krvi (Desoye et al, 2002). U prilog navedenoj hipotezi idu rezultati ove disertacije, gde najjači nezavisni prediktor šećerne bolesti u trudnoći, a to je nezreli placentalni izgled, nosi relativni rizik postojanja GDM-a od 49.09, što je daleko veći rizik postojanja ove bolesti u slučaju detektovanja asimetrične makrozomije ploda i koji iznosi 8.07. To praktično znači da se placentalna ultrazvučna nezrelost javlja pre pojave asimetrične akceleracije fetalnog rasta, te ona može ukazati na sam početak bolesti, kada se makrozomija ploda još nije ispoljila. Klinički značaj ultrazvučnog nalaza posteljicne nezrelosti može se ogledati u ranijem postavljanju dijagnoze i ranijem započinjanju terapijskog režima, što će za posledicu imati smanjenje svih negativnih efekata koji ovaj patološki entitet sa sobom nosi.

6.2.d Polihidramnion

Iako je upotreba AFI vrednosti u proceni fetalnog stanja ušla u primenu pre više decenija, njena popularnost i dalje raste uprkos razvoju daleko sofisticiranijih ultrazvučnih metoda, kao što je dopler evaluacija uteroplacentalne, fetoplacentalne i fetalne cirkulacije. Međusobna povezanost abnormalnih AFI vrednosti sa neželjenim perinatalnim ishodom je odavno dokumentovana. Međutim, nove studije ušle su u još suptilniju procenu ove problematike. Neke su analizirale promene AFI vrednosti koje se dešavaju u trudnoćama komplikovanim dijabetesom. Kofinasa A. i Kofinasa G. su pokazali da su neželjeni ishodi trudnoća sa abnormalnim AFI vrednostima još učestaliji ukoliko se radi o trudnoćama komplikovanim dijabetesom (Kofinas et Kofinas, 2006).

AFI pacijenata čija je trudnoća komplikovana dijabetesom pokazuje znatno drugačije sheme uobičajenih vrednosti i promene tokom različitih perioda

trudnoće u odnosu na zdrave trudnice. Moore je izneo tri moguće teorije koje objašnjavaju ovu pojavu, odnosno interakciju maternalnog glikemijskog statusa i AFI vrednosti (Moore , 1994). Prva kaže da maternalna hiperglikemija indukuje fetalnu hiperglikemiju, koja prešavši određen prag rezultuje u osmotskoj diurezi fetusa, a time i većoj produkciji plodove vode. Druga govori o glukozi kao ekvilibratoru na placentalom nivou, koji dovodi do izoosmotskog premeštanja vode u fetalni kompartman. Ovo dovodi do ekspanzije volumena telesnih tečnosti fetusa i posledičnog povećanja glomerularne filtracije i povećanog stvaranja fetalnog urina. Treća teorija smatra da povećanje količine plodove vode nastaje kao posledica smanjenog fetalnog gutanja plodove vode, koja nije praćena konkomitantnom promenom fetalne urinacije. Povećane AFI vrednosti u pacijenata sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom pokazane su u jednoj od studija na kojima se bazira ova disertacija (Gojnić et al, 2012). Njome smo pokazali da u trećem trimestru trudnoće postoji visoko statistički značajna razlika AFI vrednosti između pacijenata sa dobrom i pacijenata sa nezadovoljavajućom glikemijom ($F = 79.234$, $p < 0.001$, $\text{Eta}^2 = 0.222$).

U studiji Gojnić i saradnika, tri konstituenta našeg predloženog ultrazvučnog skora (placentalna debljina, potkožno fetalno masno tkivo i količina plodove vode izražena AFI vrednostima) su se pokazala osetljivijim u otkrivanju neadekvatne maternalne i fetalne metaboličke kontrole u odnosu na tradicionalne metode bazirane na različitim glikemijskim vrednostima i na serumskim nivoima HbA1c (Gojnic et al, 2012). Kontrola glikemije dva sata postprandijalno je samo sporadično ukazala na neadekvatnu glikoregulaciju, za razliku od PT, ASCT i AFI vrednosti, koje su na nju jasnije i konzistentnije ukazivale. Ovo je u saglasnosti sa studijom Chena i saradnika, gde su čak i visoke postprandijalne glikemije trudnica sa GDM-om ostale neprepoznate kada se u metaboličkoj kontroli koristilo intermitetno praćenje glikemije (Chen et al, 2003), što podržava i studija Gojnić i

saradnika. U trudnica sa neadekvatnom kontrolom glikemije, vrednosti postprandijalnih glikemija su bile u najvećem broju slučajeva normalne, ali su vrednosti HbA1c bile uvek značajno veće u odnosu na trudnice sa adekvatnom metaboličkom regulacijom (Gojnić et al, 2012). Ipak, iako veće, HbA1c vrednosti su ostajale u opsegu normalnih vrednosti, osim u 36. nedelji trudnoće, kada su kod određenog broja trudnica sa neadekvatnom metaboličkom kontrolom prelazile opsege normalnih vrednosti.

6.2.e Intenzivirani fetalni disajni pokreti

Mnogo pre uvođenja ultrazvuka u obstetričku praksu, fetalni pokreti su prepoznati od strane majki, a potom dokumentovani i drugim kliničkim metodama. Čak su ih registrovali i statički ultrazvučni skeneri ukoliko se sonda pomerala brzo čas u jednom čas u drugom pravcu. Kasnija primena real-time aparata omogućila je distinkciju različitih vrsta fetalnih pokreta. Još davne 1972. godine respiratorni pokreti ploda su ultrazvučno identifikovani in utero kod ovaca, gde su u traheju ploda plasirani kateteri. Tada je ustanovljeno da su disajni pokreti ploda epizodični (Boddy et Mantell, 1972). Studije koje su potom usledile su precizirale i opisale obrasce fetalnih respiratornih pokreta u zavisnosti od fizioloških i anatomskih promena koje se dešavaju kako respiratorni sistem sazreva tokom trudnoće (Florido et al, 2005). Kasnijim napretkom ultrazvučne dijagnostike i detaljnijim istraživanjima otkriveno je da su njihove karakteristike promenjene u pojedinim stanjima i oboljenjima. Čak 1978. godine otkriveno je da oralno opterećenje trudnice glukozom vodi ka povećanom intenzitetu fetalnih disajnih pokreta (Lewis et al, 1978), što će se kasnije pokazati od velikog značaja za

evaluaciju obrazaca fetalnog ponašanja u trudnoćama komplikovanim gestacionim dijabeteseom.

Rezultati disertacije potvrdili su rezultate prethodno izvedenih studija koje su utvrdile da se intenzivirani disajni pokreti javljaju često u fetusa majki obolelih od GDM-a (Badalian et al, 1996; Marsal, 1983).

Registrovanje intenziviranih fetalnih disajnih pokreta ima senzitivnost 77.3%, skoro identičnu senzitivnosti GCT-a koju su dobili Carpenter i Coustan (Carpenter et Coustan, 1982) i bolju od one dobijene u studiji Blayo i Mandelbrot-a (Blayo et Mandelbrot, 2004). Dobre performanse ovog konstituenta skora vide se i kroz rezultat sveukupne tačnosti od 84%. Klinička vrednost ovog nalaza se ogleda i kroz negativnu prediktivnu intenziviranih respiratornih pokreta fetusa od 79,3% i pozitivnu prediktivnu vrednost od 62.5%. To praktično znači da u populaciji osoba sa visokom prevalencom GDM-a, a to je upravo populacija trudnica koja se podvrgava skriningu ove bolesti, odsustvo intenziviranih disajnih pokreta sa velikom verovatnoćom istovremeno ukazuje i na odsustvo bolesti.

6.2.f Povećane dimenzije fetalnog srca

Pregled četvorokomornog preseka srca se danas smatra integralnim delom svakog ultrazvučnog pregleda fetusa (American Institute of Ultrasound in Medicine, 2010). Četvorokomorni presek srca se generalno lako i brzo prikazuje, a koristan je za evaluaciju pretkomora, komora i odgovarajućih septuma (Rychik et al, 2004). Iako egzaktno merenje srčanih dimenzija, bilo kroz merenje kardiorakalnog indeksa, srčanog obima i širine ili debljine komornih zidova i interventrikularnog septuma nije obavezni deo rutinskog pregleda srca, ono se na indirektan način procenjuje približnom procenom površine grudnog koša koju srce na nivou četvorokomornog preseka zauzima ili nekim drugim metodama

(Chanthasenat et al, 2008; Sharland et Allan, 1992a). Srčane dimenzije se mogu meriti u B i M modu. Kako postoje dokazi dobre korelacije fetalnih srčanih dimenzija dobijenih u B modu sa onima izmerenim M modom (Allan et al, 1982; Sharland et Allan 1992b), a imajući u vidu veću familijarnost ginekologa sa pregledom u B modu, upravo je on izabran za merenje tri konstituenta predloženog skora: srčane širine, obima i debljine interventrikularnog septuma u momentu maksimalnog komornog punjenja.

Rezultati disertacije koji se odnose na fetalne srčane dimenzije ukazuju da ova tri konstituenta predloženog ultrazvučnog skora mogu biti jaki prenatalni ultrazvučni markeri šećerne bolesti trudnica. Povećane vrednosti ovih parametara su značajno češće među fetusima obolelih u odnosu na fetuse zdravih trudnica, što je u skladu sa rezultatima do sada objavljenih studija koje su se bavile ovom problematikom (Nashaat et Mansour, 2012; Hornberger , 2006; Sharland et Allan, 2003; Fontes-Pedra et al, 2002; Macklon et al, 1998; Veille et al, 1993). Povećane vrednosti srčanog obima i širine, kao i debljine interventrikularnog septuma nose povećan rizik GDM-a i on iznosi 26.442, 14.968 i 7.286. Ovako visoke vrednosti relativnog rizika koje nose povećane dimenzije ova tri elementa skora treba kod svakog kliničara da pobude sumnju na postojanje šećerne bolesti u trudnoći. Činjenica da se sve tri komponente mogu izmeriti samo na jednom preseku, koji je inače i oblatoran u rutinskom ultrazvučnom pregledu, opravdavaju njihovo uključivanje u predloženi skor i omogućavaju njihovu brzu evaluaciju.

6.2.g Asimetrična makrozomija ploda

Makrozomija je jedno od najčešćih neželjenih ishoda trudnoće komplikovane dijabetesom. Ona je često povezana sa lošom dijabetičnom kontrolom, ali njoj doprinose i neke maternalne karakteristike kao što je gojaznost

(Lao et Ho, 2000; Hiramatsu et al, 2000). Striktne metabolička kontrola je poboljšala perinatalni ishod gestacionog dijabetesa. Međutim, uprkos smanjenom perinatalnom mortalitetu, makrozomija je i dalje povezana sa visokim perinatalnim morbiditetom. Faktori koji pored dijabetične kontrole utiču na fetalni rast su genetski, maternalna gojaznost, intenzitet i trajanje bolesti, što je pokazala i studija Wonga i saradnika. Oni su dokazali da ubrzanje fetalnog rasta ne nastaje samo kao posledica glikemijske kontrole, već je posledica efekata i drugih kofaktora (Wong et al, 2002).

Bez obzira na vrednost telesne mase na rođenju, sva novorođenčad dijabetičnih majki se smatraju do određenog stepena naprednijom u rastu ne samo u odnosu na novorođenčad zdravih majki, već i u odnosu na sopstveni rast koji bi ostvarili na osnovu svog potencijala rasta i bez uticaja bolesti. Takođe, sva novorođenčad obolelih majki su i pod rizikom biohemijskih i mehaničkih konsekvenci makrozomije. U prošlosti se verovalo da fetalna makrozomija uzrokovana dijabetesom nastaje tek početkom trećeg trimestra trudnoće. Novije studije govore da naglašen fetalni rast počinje već od 22. nedelje trudnoće i egzistira i uprkos značajnom poboljšanju dijabetične kontrole (Raychaudhuri et Mareh, 2000). Ubrzanje fetalnog rasta determinisano je maternalnim glikemijama već tokom rane trudnoće. Ipak, nejasno je da li ono nastaje i pre druge polovine drugog trimestra. Takođe, u domenu kontroverzi ostaje i pitanje da li je brzina fetalnog rasta determinisana dijabetičnom kontrolom tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće. Wong i saradnici su pokazali da je već od 18. nedelje trudnoće obim trbuha makrozomičnih fetusa značajno veći od fetusa eutrofičnog rasta (Wong et al, 2002). Ova razlika se povećava napredovanjem trudnoće i najizraženija je u trećem trimestru. To sugeriše da se fetalni rast determiniše veoma rano, možda čak i tokom prvog trimestra gestacije.

Rezultati disertacije ukazali su da asimetrična makrozomija značajno češće prati trudnoću komplikovanu gestacionim dijabetesom, nego trudnoću urednog toka, što je u skladu sa prethodno objavljenim studijama i istraživanjima (Vedavathi et al, 2011; Evers et al, 2004; Langer et al, 1994). Univarijantna regresiona analiza proglasila je ovaj vid fetalnog rasta prediktorom šećerne bolesti trudnica, dok je multivarijantna potvrdila visoku vrednost asimetrične makrozomije u predikciji GDM-a, proglašavajući je nezavisnim prediktorom ove bolesti, koji nosi relativni rizik od 8,706. Pored toga, ultrazvučni nalaz asimetrične makrozomije je veoma karakterističan za gestacioni dijabetes, što se vidi kroz visoku vrednost njene specifičnosti od 83% i negativne prediktivne vrednosti od 79.3%. Sa kliničkog aspekta rezultati disertacije ukazuju na to da odsustvo asimetrične akceleracije fetalnog rasta sa velikom pouzdanošću isključuje postojanje oboljenja.

6.3. Dijagnostičke performanse ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica

ROC analiza izdvojila je rezultat predloženog ultrazvučnog skora od ≥ 4 kao idealnu cut-off vrednost metode. Ova vrednost skora ima visoku senzitivnost, od gotovo 94%. To je skoro identično senzitivnosti GCT-a od 95% koju iznose Soares i saradnici na osnovu rezultata svoje studije (Soares et al, 1997). Međutim, dijagnostičke performanse ultrazvučnog skora su bitno bolje u odnosu na performanse GCT-a dobijene u studiji Carpenter i Coustana, gde se senzitivnost kretala oko 80% (Carpenter et Coustan, 1982), kao i u studiji Blayo i Mandelbrota, gde se kretala u rasponu od 59% do 68%, a u zavisnosti od primenjene granične vrednosti GCT-a (Blayo et Mandelbrot, 2004). Na osnovu ovakvih karakteristika možemo reći da će skoro sve obolele trudnice podvrgnute ultrazvučnom skorom biti

otkrivene, što omogućava ostvarivanje dugoročnih ciljeva zdravstvene zaštite. Među njima je najvažniji identifikacija relativno mlade populacije osoba pod visokim rizikom nastanka T2DM kasnije tokom života, a u kojoj možemo primeniti preventivne mere u cilju sprečavanja nastanka bolesti i njenih mnogobrojnih komplikacija. Istovremeno, visoka senzitivnost, odnosno sposobnost skora da pronade obolele trudnice, omogućava primenu terapijskog režima kod većeg broja osoba, što smanjuje neželjene perinatalne ishode i to predstavlja kratkoročni cilj u borbi protiv ove bolesti.

Sa druge strane, iako su senzitivnost i specifičnost obrnuto srazmerni, uz tako visoku senzitivnost predloženog "cut-off"-a ultrazvučnog skora, dobili smo i visoku specifičnost od 85,2%, što omogućava sposobnost testa i da pouzdano identifikuje i one osobe koje nemaju GDM.

Dobre karakteristike skora potvrđene su i visokim vrednostima pozitivne (85,4%) i negativne prediktivne vrednosti (96,4%), što je od izuzetne vrednosti za svakodnevnu kliničku praksu. Ovo nam omogućava da nakon ultrazvučnog skorovanja sa velikom pouzdanoću predvidimo da li testirana trudnica ima šećernu bolest u trudnoći ili ne. Čak i veoma dobre skrining metode zahtevaju visoku prevalencu ispitivane bolesti da bi imale kliničku primenljivost. Predloženi ultrazvučni skor je predviđen i evaluiran upravo u populaciji osoba sa visokom prevalencom, odnosno u populaciji trudnica sa povećanim rizikom za GDM. To omogućava primenu ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica u miljeu selektivnog skrininga GDM-a, koji je implementiran kako u našoj, tako i u najvećem broju zemalja sveta.

Dijagnostička korisnost ultrazvučnog skora ogleda se i velikom površinom ispod krive dobijene ROC analizom (Area under the curve), a koja iznosi 0.969, što demonstrira dobru sposobnost predloženog skora u predikciji patoloških vrednosti oGTT-a.

6.4. Klinička primenljivost ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica

Evolucija novih tehnologija, skrining ili dijagnostičkih metoda se ne može sagledavati izolovano, već kao rezultat kompleksnih interakcija i okolnosti. Na početku mora postojati: 1) potreba za novom metodom, 2) dostupnost i ekspertiza lekara u primeni metoda i na kraju 3) sredstva, odnosno oprema neophodna za ostvarivanje željenog cilja. Pored svega toga, moraju postojati i društveno-organizacioni uslovi koji će olakšati, ili bar neće otežavati, istraživanje i primenu nove metode. Kao što je već rečeno, usled određenih nedostataka trenutno najšire prihvaćenog metoda skrininga šećerne bolesti trudnica, GCT-a, u toku je potraga za novim, alternativnim metodama skrininga. One bi trebalo da prevaziđu nedostatke etabliranog metoda. Što se tiče drugog i trećeg preduslova, dostupnosti opreme i obučenog personala, one su za predloženi ultrazvučni skor u otkrivanju GDM-a takođe ispunjene. Danas se ne može zamisliti ustanova primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite bez određenog broja osoba koje se bave akušerskim ultrazvučnim pregledima, kao i bez ultrazvučnog aparata. Ova doktorska disertacija je nastala na bazi pregleda obavljenih na prosečnom ultrazvučnom aparatu, a ne na visoko sofisticiranom, koji bi kao takav imao i visoku cenu. Skoro sve komponente predloženog skora se evaluiraju rutinski na svakom pregledu (Salomon et al, 2010), a preostale se lako određuju i ne zahtevaju veliku količinu dodatnog vremena. Takođe, sam skor ne zahteva posebnu ekspertizu koja bi bila neophodna za primenu nove metode. Sa aspekta

zdravstvene politike jednog društva, ali i sa aspekta ekonomske isplativosti (što u današnjoj situaciji globalne ekonomske krize postaje imperativ), ovaj skor bi svakako mogao zauzeti značajno mesto, o čemu će kasnije biti reči.

Ne može se poreći da je ultrazvučna dijagnostika dala ključni doprinos u pozitivnim promenama nastalim u obstetričkoj praksi. Iako je u primeni više decenija, ultrasonografija ima i dalje primat u perinatologiji. S obzirom da se klinička primena ultrazvuka i dalje širi, literatura je i danas preplavljena novim publikacijama iz ove oblasti. Predloženi skor bi bio skromni doprinos daljeg promovisanja ultrazvučne dijagnostike, ali i širenja njene kliničke primene u domen skrininga gestacionog dijabetesa, gde su biohemijske metode u ovom momentu suverene i dominantne, ali još uvek nemoćne da daju idealno rešenje.

Ultrazvučni skor u otkrivanju šećerne bolesti trudnica bi pomogao i u uvođenju najnovijih principa integrisanog pristupa pacijentu, a koji se u protekloj deceniji uvodi u zdravstvene sisteme najnaprednijih država sveta (Nicolaidis, 2011). Tako se, na primer, već tokom prve posete ginekologu kombinuju podaci maternalnih karakteristika i anamnestičkih podataka sa biofizičkim i biohemijskim testovima u cilju ustanovljavanja pacijent-specifičnog rizika za neku od mogućih komplikacija i neželjenih ishoda trudnoće, uključujući fetalne anomalije, pobačaje, mrtvorodenost, gestacioni dijabetes ili neki od poremećaja fetalnog rasta (Akolekar et al, 2011; Beta et al, 2011; Greco et al, 2011; Nanda et al, 2011). Rana procena pacijent-specifičnog rizika vezanih za određene komplikacije trudnoće, a kao što bi upravo bio i ovaj predloženi ultrazvučni skor, poboljšala bi ishod trudnoće. To se postiže pomeranjem prenatalne nege sa serije rutinskih pregleda na više individualizovan pristup pacijentu i pristupom specifičnim za odgovarajuću bolest, kako u pogledu rasporeda, tako i u pogledu sadržaja pregleda. Svaki od ovih pregleda imao bi predefinisani cilj da generiše ili modifikuje verovatnoću nastanka ili prisustva neke specifične bolesti kod individualnog pacijenta.

Svakako da predlaganje neke nove dijagnostičke metode osim dobrih dijagnostičkih performansi, zahteva i evaluaciju sa aspekta njene kliničke primenljivosti. Rezultati ove disertacije sugerišu da se klinička primenljivost predloženog skora može ogledati kroz otkrivanje većeg broja obolelih trudnica i skraćenje vremena potrebnog za postavljanje dijagnoze bolesti.

6.4.a Otkrivanje većeg broja obolelih trudnica

Dijagnoza GDM-a se od strane ginekologa u ubedljivo najvećem broju zemalja sveta, pa tako i u našoj, postavlja u takozvanom „dvokoraknom“ postupku (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2011, Nanda et al, 2011; Scott et al, 2002). Prvi „korak“ predstavlja skrining test, GCT, koji se izvodi u periodu od 24. do 28. nedelje trudnoće. Trudnice sa patološkom vrednošću GCT-a bivaju podvrgnute drugom „koraku“, oGTT-u, kao definitivnom dijagnostičkom testu, „zlatnom dijagnostičkom standardu“. Međutim, ovaj pristup u skriningu i dijagnostici GDM-a ima dva objektivna problema.

Prvi problem je taj što se bolest može javiti i nakon uobičajenog perioda za skrining GDM-a (Maslowitz et al, 2006). To sa praktičnog aspekta znači da će dijagnoza GDM-a izostati kod onih pacijenata koji ovaj patološki entitet razviju nakon 28. nedelje trudnoće.

Drugi problem je taj što i u zemljama sa razvijenim zdravstvenim sistemom i čvrsto uspostavljenim skrining programima, čak 30% visoko rizičnih pacijenata ne bude testirano u periodu od 24. do 28. nedelje GCT-om zbog organizacionih razloga i previda (Persson et al, 2009).

Logično rešenje koje se nameće vezano za ova dva problema je da se GCT izvede nakon 28. nedelje gestacije. Međutim, fiziološke promene u trudnoći i rezultati studija koje su se bavile problematikom izvođenja GCT-a tokom graviditeta, dovode u pitanje validnost korišćenja ovog konvencionalnog metoda skrininga nakon 28. nedelje trudnoće. Prvi razlog je povećana sekrecija anti-insulinskih hormona, koja raste uporedo sa napredovanjem trudnoće, a najveći intenzitet i svoj plato dostiže upravo u trećem trimestru, što dovodi u pitanje validnost GCT-a u tom periodu gestacije (Maslowitz et al, 2006; Lalić et al, 1998). Takođe, serumski nivoi glukagona su povišeni tokom trećeg trimestra trudnoće, a ova pojava je još izraženija u trudnica obolelih od GDM-a (Grigorakis et al, 2000). Pored toga, dokazano je da kod trudnica, kako zdravih, tako i onih sa GDM-om, tokom trećeg trimestra ne dolazi do supresije glukagona posle oralnog opterećenja glukozom, kao što je GCT (Beis et al, 2005).

Nasuprot ovome, ultrazvučni pregledi se rutinski obavljaju i nakon 28. nedelje trudnoće, a uz to predloženi ultrazvučni skor za detekciju trudničkog šećera ne zavisi od nivoa anti-insulinskih hormona, što promoviše ovaj skor kao pouzdan alternativni metod skrininga u ovom periodu.

Pored toga, sa praktičnog aspekta svakodnevnog preventivnog i kliničkog rada, ovim skorom bi se povećala stopa detekcije bolesti. Postoje tri osnovna razloga za ovu tvrdnju.

Ova disertacija je pokazala slične ili bolje dijagnostičke performanse u odnosu na najšire primenjivani skrining test, GCT. Kao što je već prethodno navedeno u diskusiji, bolja senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost, kao i pozitivni i negativni odnos verodostojnosti, omogućio bi veći broj otkrivenih slučajeva, uz istovremeno smanjenje lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata u odnosu na GCT.

Drugi razlog je detekcija onih obolelih trudnica koje nisu prošle uobičajeni skrining i dijagnostiku do 28. nedelje, a koje možemo podvrgnuti ultrazvučnom

skoru za detekciju šećerne bolesti trudnica. Na predloženi skor, kao što je prethodno rečeno, ne utiče povećana sekrecija antiinsulinskih hormona i plato koji oni dosežu upravo tokom trećeg trimestra.

Treći razlog je otkrivanje onih trudnica koje su prošle uobičajeni skrining do 28. nedelje, ali čiji se GDM razvio tek nakon tog perioda. Tada bi se prisutni ultrazvučni markeri gestacionog dijabetesa uočeni tokom nekog od rutinskih ultrazvučnih pregleda nakon 28. nedelje gestacije, shvatili kao znak sumnje na postojanje GDM-a i razlog za primenu ultrazvučnog skora. Ovo se naročito odnosi na markere koji su se pokazali kao nezavisni prediktori bolesti, a to su nezreli placentalni izgled, intenzivirani disajni pokreti ploda, povećana količina fetalnog potkožnog masnog tkiva i asimetrična makrozomija ploda. Predlog daljeg postupanja u slučaju skora jednakog ili većeg od 4, bila bi primena „zlatnog dijagnostičkog standarda“, odnosno oGTT-a. U prilog ovome ide i činjenica da su četiri ispitanice studije prošle skrining i dijagnostiku do 28. nedelje gestacije, koja je tada isključila postojanje bolesti, ali su kasnije razvile faktore rizika GDM-a u aktuelnoj trudnoći (polihidramnion i/ili asimetrična makrozomija ploda), što je bio razlog za uključivanje u studiju. Sve četiri su imale vrednost ultrazvučnog skora veći od predloženog „cut-off“-a, a pozitivan rezultat oGTT-a koji je usledio je pokazao da se kod njih bolest razvila posle 28. nedelje trudnoće.

6.4.b Skraćivanje vremena potrebnog za postavljanje dijagnoze

Kriticizmi testova oralnog opterećenja glukozom u skriningu i dijagnostici GDM-a (GCT-a i oGTT-a) odnose se na praktični problem senzitivnosti i ponovljivosti, koji su vezani za vremenski interval između ovih testova, kako međusobno tako i između njih i karbohidratnog unosa. Subsekvantno izlaganje

ugljenim hidratima povećava senzitivnost na insulin i korišćenje glukoze. To je u fiziologiji poznato kao Staub Traugott efekat, koji redukuje senzitivnost testova sa oralnim opterećenjem glukozom (Blayo et Mandelbrot, 2004). Uprkos tome što je ovaj efekat dobro poznat već decenijama, u jednoj studiji je pokazano da je čak 73% ispitanica podvrgnutih GCT-u imalo obrok u vremenskom intervalu kraćem od 2 sata (Hanna et Peters, 2002). Pouzdanost i ponovljivost ovih testova takođe je veoma slaba. Tako nakon GCT-a, oGTT nije izvodljiv narednih nedelju dana u oko 24% trudnica (Hanna et Peters, 2002). Studije Harlass i saradnika i Brody i saradnika su pokazale da čak 23% trudnica sa pozitivnom vrednošću GCT-a imaju kontradiktorne odgovore u dva sukcesivna oGTT-a izvedena nakon nedelju dana (Harlass et al, 1991; Brody et al, 2003). Sledstveno tome, izvodi se zaključak da oGTT nije izvodljiv nedelju dana nakon GCT testiranja u oko četvrtine testiranih žena (Hanna et Peters, 2002; Harlass et al, 1991; Brody et al, 2003). Upravo ove observacije delimično mogu objasniti zašto su dijagnostičke performanse ultrazvučnog skora u otkrivanju trudničkog šećera bolje od onih koje ima GCT. Pošto su rezultati ove disertacije pokazali da je ultrazvučni skor u otkrivanju šećerne bolesti trudnica pouzdan, a kako se oGTT može primeniti odmah nakon njegove primene, u slučaju sumnje na GDM možemo za nedelju dana skratiti vreme neophodno za postavljanje definitivne dijagnoze. Time bi i produžili vremenski interval koji imamo na raspolaganju za uvođenje efikasnih terapijskih mera.

6.4.c Značaj otkrivanja većeg broja trudnica obolelih od gestacionog dijabetesa

Postoje tri osnovna razloga za postavljanje dijagnoze GDM-a u što većeg broja obolelih osoba.

Prvi razlog je postizanje kratkoročnih ciljeva vezanih za poboljšanje ishoda aktuelne trudnoće. Terapija bolesti primenjena u što većem broju obolelih trudnica će značajno smanjiti stope perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Za ostvarivanje ovog cilja je poželjno otkrivanje bolesti u što ranijem periodu trudnoće. Postavljanje dijagnoze kasnije tokom trudnoće, skraćuje vreme u kome se terapija može primeniti, što je čini manje efikasnom. Brz životni ritam prisutan u svim aspektima života, pa i u profesionalnom, ginekologe-akušere je fokusirao na neposredne maternalne i fetalne komplikacije uzrokovane hiperglikemijom trudnice. Ipak, mi nismo samo specijalisti ove grane medicine, već smo prvenstveno lekari, odgovorni za zdravlje svojih pacijenata (trudnica i fetusa) i nakon završenog porođaja. Ne treba zaboraviti da je "koncept gestacionog dijabetesa nastao na riziku pojave dijabetesa tipa 2 kasnije u životu, a ne na osnovu ishoda trudnoća komplikovanih prisustvom ove bolesti" (O'Sullivan et Mahan, 1964)? Iako postavljanje dijagnoze bolesti sredinom i krajem trećeg trimestra trudnoće neće pomoći u ostvarivanju boljeg ishoda aktuelne trudnoće, ono će omogućiti postizanje dugoročnih ciljeva unapređenja zdravlja obolelih od GDM-a i njihovog potomstva.

Drugi razlog za postavljanje dijagnoze GDM-a u što većeg broja obolelih trudnica vezan je za ostvarivanje dugoročnog cilja unapređenja njihovog zdravlja u budućnosti. Svaka žena koja je imala ovu bolest u trudnoći ima značajno veći rizik nastanka T2DM. Identifikacija ovog rizika među trudnicama omogućava primenu preventivnih mera u populaciji relativno mladih osoba, što ima za cilj obuzdavanje globalnih epidemijskih razmera koje T2DM poprima. Preventivne mere se odnose na usvajanje zdravih životnih navika. One obuhvataju redovnu umerenu fizičku aktivnost, prestanak pušenja, redukciju telesne mase kod gojaznih osoba, ishranu bogatu svežim povrćem, ograničen unos karbohidrata i redovne lekarske kontrole. Na taj način se značajno smanjuje rizik nastanka dijabetesa tipa 2, kao i broj obolelih osoba, što će smanjiti stope smrtnosti i komplikacija same bolesti.

Treći razlog važnosti otkrivanja što većeg broja obolelih trudnica je ispunjavanje dugoročnih ciljeva u promociji zdravlja potomaka obolelih trudnica. Već dve decenije je široko prihvaćen koncept fetalnog programiranja, a koji ukazuje na značaj najranijeg vida prevencije T2DM. Fetalno programiranje se dešava tokom intrauterinog života jedinke. Poremećaji intrauterinog i ranog postnatalnog nutritivnog, metaboličkog i hormonalnog miljea vode pojavi predispozicije nastanka određenih bolesti tokom života (Plagemann, 2005). Primer je akceleracija fetalnog i neonatalnog rasta, koja je posledica šećerne bolesti u trudnoći (Barker, 1998; Hales i Barker, 1992). Alteracije interuterine sredine "programiraju" fetus, odnosno buduću individuu, u pravcu sklonosti ka razvoju gojaznosti, metaboličkog sindroma i šećerne bolesti tipa 2 tokom života. Patofiziološki mehanizmi fetalnog programiranja nisu u potpunosti jasni. Veruje se da hormonski poremećaji remete razvoj neuro-endokrino-imunološke mreže, koja reguliše sve fundamentalne procese tokom života (Dörner, 1975). Koncept endogene funkcionalne teratogeneze podrazumeva da promene intrauterinog i neonatalnog okruženja dovode do "nefizioloških" koncentracija hormona i važnih metabolita tokom "kritičnog" perioda perinatalnog života, odgovornog za buduću funkciju vitalnih organskih sistema. To se može sprečiti odgovarajućom terapijom i intervencijama u trudnoći, neonatalnom periodu i usvajanjem zdravih životnih navika potomaka obolelih trudnica još od najranijeg detinjstva (Lalić, 1998).

Upravo ovi dugoročni ciljevi u unapređenju budućeg zdravlja obolelih trudnica i njihovih potomaka opravdavaju skrining i dijagnostiku GDM-a i nakon uobičajenog skrining perioda od 24. do 28. nedelje trudnoće. Pored toga, bilo bi neetički ignorisati prisustvo maternalnih faktora rizika koji su zbog organizacionih razloga i propusta previđeni tokom skrining perioda ili ignorisati faktore rizika u aktuelnoj trudnoći koji su se razvili nakon tog perioda.

6.5. Procena pouzdanosti ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica

Ponovljivost merenja i bodovanja predloženog ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica analizirana je, između ostalog, Intra-class correlation coefficient-om. Postoje dva glavna razloga njegove primene u ovoj studiji. Prvi razlog je da je većina studija koje su analizirale ponovljivost različitih ultrazvučnih merenja u akušerstvu koristila ovaj metod, što daje mogućnost adekvatnije diskusije postignutih rezultata (Bland et Altman, 1990; Brennan et Silman, 1992; Sarris et al, 2012). Drugi razlog je njegova prednost u objektivnijem tumačenju rezultata ove studije, obavljene kod trudnica u drugom i trećem trimestru trudnoće, jer njegova evaluacija uzima u obzir i različitu gestacionu starost (Sarris et al, 2012).

Varijabilnost merenja i skorovanja može biti uzrokovana slučajnim ili sistematičnim blagim razlikama u postignutim ultrazvučnim preseccima kako kod jednog istog, tako i kod više različitih ultrasonografista. Zato je odabrano da osim jednog ultrasonografiste koji je uradio i snimio inicijalni pregled i obavio merenje i skorovanje u jednoj ustanovi (Kliničko-bolnički centar „Zemun“- Beograd), merenje i bodovanje bude izvršeno i od strane druga dva lekara u drugoj ustanovi (Klinika za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije), a u cilju konstatovanja varijabilnosti nastale skorovanjem od strane drugih osoba. I upravo veći broj lekara koji će obaviti pregled ili skorovanje će pouzdanije reflektovati kliničku praksu i znatno objektivnije obaviti dijagnostički metod i tumačiti njegove rezultate.

Pouzdanost predloženog ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica u ovoj studiji, izražena kroz vrednost Intra-class correlation coefficient (ICC) od 0.969 (95% CI: 0.935, 0.987) i vrednost Cronbach's Alpha co-efficient

(Alpha) od 0.969 ukazuje na to da on može biti vrlo prihvatljivo i veoma efikasno kliničko sredstvo na svakom odeljenju gde se obavljaju akušerski ultrasonografski pregledi.

Iako bi različita fetalna prezentacija, intenzivirana fetalna aktivnost i povećani BMI (koji se često viđaju u trudnoćama komplikovanim GDM-om) mogli otežati pregled i povećati varijabilnost merenja, rezultati disertacije nisu ispunili ova očekivanja. Uvidom u literaturne podatke, ustanovljeno je da su i drugi autori došli do zaključka da pomenute varijable i faktori nisu značajno uticali na varijabilitet (Harstad et al, 1994; Sarris et al, 2012). Značaj ove studije ogleda se i u tome što je u nju uključen i veliki broj trudnica sa povišenim vrednostima BMI (maksimalna BMI vrednost u momentu ultrazvučnog pregleda u studijskoj populaciji iznosila je 47.47), a s obzirom da je to i jedan od mogućih inkluzionih kriterijuma, a za razliku od nekih prethodnih studija koje su kao gornji limit BMI imali vrednost od 29.9 (Sarris et al, 2012). Značaj ove studije se takođe ogleda i u činjenici da su u evaluaciji varijabiliteta korišćena merenja i skorovanje obavljena od strane tri lekara sa različitim nivoom iskustva, početnika u domenu ultrazvučne dijagnostike, iskusanog ultrasonografiste i eksperta u oblasti ultrazvuka u perinatologiji. Ograničenje ove studije je da je u njenom izvođenju korišćen jedan ultrazvučni aparat, a sva tri lekara koja su vršila ultrazvučna merenja i skorovanje su na raspolaganju imala dovoljno vremena, što često nije slučaj na velikim odeljenjima ultrazvučne dijagnostike, gde je broj izvedenih pregleda izuzetno veliki.

7. ZAKLJUČCI

1. Svaka od devet ispitivanih ultrazvučnih karakteristika (polihidramnion, zadebljanje fetalnog potkožnog masnog tkiva, povećanje širine i obima fetalnog srca u momentu maksimalnog dijastolnog punjenja, zadebljanje interventrikularnog septum, povećana placentalna debljina, placentalna nezrelost, intenzivirani fetalni disajni pokreti i asimetrična fetalna makrozomija) za otkrivanje GDM-a, češće se javljala u obolelih u odnosu na zdrave trudnice ($p < 0.001$) i pokazala je dobre dijagnostičke performanse, izražene kroz vrednosti sveukupne tačnosti, senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, kao i pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti. Ispitivani ultrazvučni markeri su identifikovani kao prediktori šećerne bolesti trudnica, pri čemu su kao nezavisni prediktori GDM-a izdvojeni: nezreli placentalni izgled, intenzivirani disajni pokreti ploda, povećana količina potkožnog masnog tkiva i asimetrična makrozomija ploda. Kao najbolji nezavisni prediktor šećerne bolesti trudnica, pokazao se imaturni izgled placentne.

2. Na osnovu utvrđenih ultrazvučnih prediktora formiran je ultrazvučni skor za detekciju GDM-a koji je pokazao dobre dijagnostičke performanse, iskazane kroz vrednosti sveukupne tačnosti, senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i

negativne prediktivne vrednosti, kao i pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti. ROC analiza je rezultat skora ≥ 4 definisala kao najbolju „cut-off“ vrednost metode, koja ima izuzetne dijagnostičke performanse, izražene kroz vrednosti sveukupne tačnosti od 92%, senzitivnosti od 93.2%, specifičnosti od 92%, negativne prediktivne vrednosti od 96.4%, pozitivne prediktivne vrednost od 85.4%, pozitivnog odnosa verodostojnosti od 11.71 i negativnog odnosa verodostojnosti od 0.07.

3. Vrednosti skorovanja od strane više ispitivača, sa različitim nivoom iskustva nisu pokazale statistički značajne razlike u merenju. Ovo ispitivanje medjuposmatrackog varijabiliteta pokazalo je da predložen skor ponovljiv, što ga kvalifikuje pouzdanim metodom detekcije GDM-a u trudnica.

LISTA OBJAVLJENIH RADOVA IZ KOJIH JE PROISTEKLA DOKTORSKA DISERTACIJA

Ova doktorska disertacija bazirana je na sledećim publikovanim studijama:

Perović M, Garalejić E, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Jović Bojović D, Fazlagić A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011. Doi: 10.3109/14767058.2011.634458

Gojnić M, *Perović M*, Pervulov M, Ljubić A. The effects of adjuvant Insulin therapy among pregnant women with IGT who failed to achieve the desired glycemia levels by diet and moderate physical activity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012. Doi: 10.3109/14767058.2012.672598.

Gojnić M, Stefanović T, Perović M, Arsić B, Garalejić E, Micić J, Maričić Z, Ratković R, Ljubić A. Prediction of fetal macrosomia and Gestational Diabetes Mellitus with ultrasound parameters of glycemic control. *Clinical and experimental obstetrics gynaecology* 2012.

8. LITERATURA

Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Wright D, Nicolides KH. Prediction of preeclampsia from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 66-74.

Allan LD, Joseph MC, Boyd EG, Campbell S, Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982; 47: 573-83.

American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of diabetes mellitus during pregnancy. ACOG Technical Bulletin #92. Washington, DC: ACOG, 1986.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetrics Practice. Committee Opinion. Number 504. September 2011.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of diabetes mellitus in pregnancy. Washington: ACOG, 1994.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Guidelines-Obstetrics (2001) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces

Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 98: 525-538.

American Diabetes Association: Position statement – gestational diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9:430-31.

American Diabetes Association: Nutritional management during pregnancy in preexisting diabetes. In *Medical Management of Pregnancy Complicated by Diabetes*. 3rd ed. Alexandria, Va, American Diabetes Association, 2000, p. 70-86

American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1):S88-S90.

American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 26 (Suppl 1):103-5.

American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2010; 29:157-166.

Arany E, Hill DJ. Fibroblast growth factor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 mRNA expression and peptide localization in placentae from normal and diabetic pregnancies. *Placenta* 1998; 19:133-142.

Artal R, Mosley GM, Dorey FM. Glycohemoglobin as a screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148(4):412-4.

Awadh AMA, Prefumo F, Bland JM, Carvalho JS. Assessment of the interobserver variability in the measurement of fetal cardiothoracic ratio using ellipse and diameter methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:53-6.

Babawale MO, Lovat S, Mayhew TM, Lammiman MJ, James DK, Leach L: Effects of gestational diabetes on junctional adhesion molecules in human term placental vasculature. *Diabetologia* 2000; 43:1185-1196.

Badalian SS, Fox HE, Baxi LV, Chao CR. Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med* 2006; 5 (4): 206-10.

Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 1998; 95: 115-28.

Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med* 1987; 6: 411-23.

Beis C, Grigorakis SI, Philippou G, Alevizaki M, Anastasiou E. Lack of suppression of plasma glucagon levels in late pregnancy persists postpartum only in women with previous gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2005; 42:31-35.

Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Van Aerde J; Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Council for the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *JOGC* 2002 Nov; 24(11):894-912.

Berger H, Mathew S. Counterpoint: Selective Screening for Gestational Mellitus. *Diabetes care* 2010;33:31-9.

Beta J, Ventura W, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH: Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 75-83.

Bethune M, Bell R. Evaluation of the measurement of the fetal fat layer, interventricular septum and abdominal circumference percentile in the prediction of macrosomia in pregnancies affected by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:586-590.

Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T: Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:94-98.

Bland JM, Altman DG. A note on the use of the interclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med* 1990; 20: 337-340.

Blayo A, Mandelbrot L. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab* 2004;30:575-580.

Bloom SL, Spong CY, Thorn E, et al. Fetal pulse oximetry and cesarean delivery. *N Engl J Med*. 2006;355:2195-2102.

Boddy K, Mantell C. Observations of fetal breathing movements transmitted through maternal abdominal wall. *Lancet* 1972; 2: 1219-1220.

Boddy K, Robinson JS. External method for detection of fetal breathing in utero. *Lancet* 1971; 2: 1231.

Bonomo M, Gandini ML, Mastropasqua A, Begher C, Valentini U, Faden D, et al. Which cutoff level should be used in screening for glucose intolerance in pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1):179- 85.

Breitweiser JA, Meyer RA, Sivakoff M, et al. Cardiac septal hypertrophy in hyperinsulinemic infants. *J Pediatr* 1980; 96: 535-9.

Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992; 304: 1491-1494.

Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 2003; 101:380-392.

Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interaction of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994; 45: 245-60.

Burrin JM, Alberti KGMM: What is blood glucose: Can it be measured? *Diabetic Medicine* 1990; 7:199-206.

Caliskan E, Kayikcioglu F, Ozturk N, Koc S, Haberal A. A populationbased risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(6):524-530.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27(Suppl 2):1-140.

Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive care. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1994.

Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-73.

Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JAD. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; 80: 1030-1038.

Chanprapaph P, Sutjarit C. Prevalence of gestational diabetes mellitus in women screened by glucose challenge test (GCT) at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 1141-6.

Chanhasenanot A, Somprasit C, Pongroj paw D. Nomograms of the Fetal Heart between 16 and 39 Weeks of Gestation. *J Med Assoc Thai* 2008; 91:1774-1778.

Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14:256-260.

Clair MR, Rosenberg E, Tempkin D, Andreotti RF, Bowie JD. Placental grading in the complicated or high-risk pregnancy. *JUM* 1983; 2(7): 297-301.

Clark SL, Hankins GDV. Temporal and demographic trends in cerebral palsy -- fact and fiction. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:628-633.

Cooley SM, Donnelly JC, Walsh T, McMahon C, Gillan J, Geary MP. The impact of ultrasonographic placental architecture on antenatal course, labor and delivery in a low-risk primigravid population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(3): 493-7.

Cosmi EV, Anceschi MM, Cosmi E, Piazzze JJ, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 80: 285-290.

Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A. Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 150: 455-60.

Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW, Rotondo L, Pratt DC, Oh W. Should the fifty-gram one-hour glucose screening test for gestational diabetes be administered in the fasting or fed state? *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154(5):1031- 5.

Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA: Maternal age and screening for gestational diabetes: A population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73:557-61.

Coustan DR. Management of gestational diabetes mellitus: a self-fulfilling prophecy? *JAMA* 1996; 275:1199-1200.

Cunningham FG. Diabetes. In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, Haut JC, Rouse D, Spong C. *Williams obstetrics*. 23rd Ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010. pp 1104-1126.

Danilenko-Dixon DR, Van Winter JT, Nelson RL, Ogburn Jr PL. Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(4):798- 802.

Dawes GS. The central control of fetal breathing and skeletal muscle movements. *J Physiol*. 1984; 346:1-18.

Degani S. Fetal Biometry: Clinical, Pathological, and Technical Considerations. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2001; 56: 159-167.

Desoye G, Shafrir E: The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes Reviews* 1996; 4:70-89.

Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect? A hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:258 -261.

Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Cetin I, Hahn T. Selective upregulation of placental glycogenin-2 in gestational diabetes is independent of hyperglycemia or hyperinsulinemia. *J Soc Gyn Invest* 2004; 11 (Suppl.):299A.

Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 2): S120-6.

de Valk HW, Visser GH. Insulin during pregnancy, labour and delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:65-76.

de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:1237-41.

Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cucuru I, Ghio A et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62(2):131-137.

Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound. *Lancet* 1958; 271: 1188-1195.

Donohoe MT. Comparing generalist and specialty care: discrepancies, deficiencies, and excesses. *Arch Intern Med.* 1998; 158:1596-1608.

Dörner G. Perinatal hormone levels and brain organization. *Anat Neuroendocr* 1975; 1: 245-52.

Elchalal U, Ezra Y, Levi Y, et al. Sonographically Thick Placenta: a Marker for Increased Perinatal Risk - a Prospective Cross-sectional Study. *Placenta* 2000; 21:268-272.

Engelgau MM, Aubert RE, Thompson TJ, Herman WH. Screening for NIDDM in nonpregnant adults: a review of principles, screening tests, and recommendations. *Diabetes Care* 1995; 18:1606-17.

Evers IM, de Valk HW, Mol BW, ter Braak EW, Visser GH. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 2002; 45:1484-1489.

Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in Netherlands. *BMJ* 2004; 328:915.

Evers IM, Nikkels PGJ, Sikkema JM, Visser GH. Placental pathology in Women with Type 1 Diabetes and in a Control Group with Normal and Large-for-Gestational Age Infants. *Placenta* 2003; 24: 819-825.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1):S5-S20, 2003.

Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2001; 46:365-370.

Feinstein AR. Clinical biostatistics XXXI: on the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 104-16.

Florido J, Cortes E, Gutierrez M, Soto VM, Miranda MT, Navarette L. Analysis of fetal breathing movements at 30-38 weeks of gestation. *J Perinatal Med.* 2005; 33: 38-41.

Fontes-Pedra SRF, Smallhorn J, Ryan G, et al. Fetal cardiomyopathies: etiologies, hemodynamic findings and clinical outcome. *Circulation* 2002; 106: 585-91.

Fox H. Pathology of placenta. London: Saunders, 1978.

Gabbe SG, Gregory RP, Power ML, Williams SB, Schulkin J. Management of diabetes mellitus by obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1229-34.

Gabbe SG, Landon MB. Management of diabetes in pregnancy: survey of materno-fetal specialists in the United States. In: Sutherland HW, Stowers JM, Pearson DWM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the new-born IV*. London: Springer, 1989: 309-17.

Ghandi JA, Zhang XY, Maidman JE. Fetal cardiac hypertrophy and cardiac function in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1132-6.

Gojnic M, Perovic M, Pervulov M, Ljubic A. The effects of adjuvant Insulin therapy among pregnant women with IGT who failed to achieve the desired glycemia levels by diet and moderate physical activity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012. Doi: 10.3109/14767058.2012.672598.

Goltzsch W, Bittner R, Bohme HJ, Hofmann E. Effect of prenatal insulin and glucagon injection on the glycogen content of rat placenta and fetal liver. *Biochim Acta* 1987; 46:619-622.

Grannum PAT, Berkowitz RL, Hobbins J. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 915-922.

Greco E, Lange A, Ushakov F, Rodriguez Calvo J, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11–13 weeks. *Prenatal Diagn* 2011; 31: 84–89.

Greco P, Vimercati A, Hyett J, Rossi AC, Scioscia M, Giorgino F, Loverro G, Selvaggi L. The ultrasound assessment of adipose tissue deposition in fetuses of 'well controlled' insulin-dependent diabetic pregnancies. *Diabetic medicine* 2003; 20: 858–862.

Green DW, Mimouni F. Nucleated erythrocytes in healthy infants and infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1990; 116: 129–131.

Greene MF. Obstetricians still await a deus ex machine. *N Engl J Med*. 2006; 355:2247–2248.

Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 615–20.

Griffith J, Conway DL. Care of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 243– 256.

Grigorakis SI, Alevizaki M, Beis C, Anastasiou E, Alevizaki CC, Souvatzoglou A. Hormone parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49:106-109.

Grimes DA i Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet* 2002; 359: 881-884.

Guariglia L, Rosati P, Bartolozzi F. Cardiac circumference measurement: possible screening tool in early pregnancy for anomalous development. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21:134-9.

Hadlock FP, Harrist RB, Fearneyhough TC et.al. Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology* 1985; 154:503-505.

Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, Lang I, Desoye G, Skofitsch G, Dohr G: From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:1173-1178.

Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35: 595-601.

Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. *Diabet Med* 2002; 19:351-358.

Hanson U, Persson B, Thunell S. The relation between HbA1c in early diabetic pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and malformation in Sweden. *Diabetologia* 1990; 33:100-4.

HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM* 2008; 358: 1991-2002.

Harlass FE, Brady K, Read JA. Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:564-568.

Harstad FP, Buschang PH, Little BB, Santos-Ramos R, Twickler D, Brown CE. Ultrasound anthropometric reliability. *J Clin Ultrasound* 1994; 22: 531-534.

Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1987.

Hidden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, Dohr G, Desoye G: Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia* 2006; 49:123-131.

Hill DJ, Tevaarwerk GJ, Caddell C, Arany E, Kilkenny D, Gregory M. Fibroblast growth factor 2 is elevated in term maternal and cord serum and amniotic fluid in pregnancies complicated by diabetes: relationship to fetal and placental size. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2626–2632.

Hills D, Irwin GAL, Tuck S, Baim R. Distribution of placental grade in high risk gravidas. *AJR* 1984; 143: 1011-1013.

Hiramatsu Y, Masuyama H, Mizutani Y, Kudo T, Oguni N, Oguni Y: Heavy-for-date infants: their backgrounds and relationship with gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26: 193–198.

Hornberger L. Maternal diabetes and the fetal heart. *Heart* 2006;92:1019-21.

Jarrett RJ. Gestational diabetes: a non-entity? *BMJ* 1993; 306:37-8.

Jarrett RJ. Should we screen for gestational diabetes? *BMJ* 1997; 315:736–7.

Jeanty P, Romero R, Cantraine F, Coussaert E, Hobbins JC. Fetal cardiac dimensions: a potential tool for the diagnosis of congenital heart defects. *J Ultrasound Med* 1984; 3:359-64.

Jensen DM, Molsted-Pedersen L, Beck-Neilsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1383-8.

Jirkovska M, Kubinova L, Janacek J, Moravcova M, Krejci V, Karen P: Topological properties and spatial organization of villous capillaries in normal and diabetic placentas. *J Vasc Res* 2002; 39:268 -278.

Jones IR, Owens DR, Williams S, Rzder RE, Birtwell AJ, Jones MK, Gicheru K, Hazes TM. Glycosylated serum albumin: an intermediate index of diabetic control. *Diabetes Care* 1983; 6(5):501-3.

Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000;2 Suppl 1:S67-S71.

Kazzi GM, Gross TL, Sokol RJ, Kazzi NJ. Detection of intrauterine growth retardation: a new use for sonographic placental grading. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 733-737.

Kelly L., Evans L., Messenger D.: Controversies around gestational diabetes: Controversies around gestational diabetes. *Can Fam Physician*. 2005 May 10; 51 (5): 688-95.

Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar, Breart G, Goffinet F, Blondel B. Advances in medical technology and creation of disparities: the case of Down syndrome. *Am J Public Health*. 2006; 96:2139-2144.

Kofinas A, Kofinas G. Differences in amniotic fluid patterns and fetal biometric parameters in third trimester pregnancies with and without diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19:633-638.

Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Dornhorst A, de Swiet M, Steer PJ, Grenfell A, Mather HM, Johnston DG, McCarthy MI: Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:933-937.

Kritz F. Doctors not fans of Tom Cruise's baby gifts. *MSNBC* 2005 (December 6). Available at <http://www.msnbc.msn.com/id/10309963/> Accessed December 30, 2006.

Kyne-Grzebalski D, Wood L, Marshall SM, Taylor R. Episodic hyperglycaemia in pregnant women with well-controlled Type 1 diabetes mellitus: a major potential factor underlying macrosomia. *Diabet Med* 1999; 16:702-706.

Lalić NM. Intervention for diabetes prevention at neonatal age. *Diabetes Metab Rev.* 1998; 14: 188-9.

Lalić NM, Djordjević PB, Jotić A, et al. Determinants of the inhibitory effect of glucose toxicity on growth hormone-induced improvement of insulin secretion from isolated human fetal islets. *Transplant Proc.* 1998; 30: 604-5.

Lang TA, Secic M. *How to report statistics in medicine.* Philadelphia: American College of Physicians, 1997.

Langer O., Rodriguez DA., Xenakis EM., McFarland MB., Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170(4): 1036-47.

Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 283.

Lao TT, Ho LF. Impaired glucose tolerance and pregnancy outcome in Chinese women with high body mass index. *Hum Reprod* 2000; 15: 1826-1829.

Larciprete G, Valensise H, Vasapollo B, et al. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:591-597.

Laurini RN, Visser GHA, van Ballegooie E, Schoots CJF. Morphological findings in placentas of insulin dependant diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Placenta* 1987; 8: 153-165.

Lavin JP, Barden TP, Miodovnik M: Clinical experience with a screening program for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:491-94.

Leach L, Mayhew TM: Vasculogenesis and angiogenesis in the diabetic placenta. In *Diabetology of Pregnancy*. Djelmis J, Desoye G, Ivanisevic M, Eds. Basel, Karger, 2005, p. 110-126.

Leiper JM, Talwar D, Robb DA, Lunan CB, MacCuish AC. Glycosylated albumin and glycosylated proteins: rapidly changing indices of glycaemia in diabetic pregnancy. *Q J Med*. 1985; 55(218):225-31.

Lewis PJ, Trudinger GJ, Mangez J. Effect of maternal glucose ingestion on fetal breathing and body movements in late pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1978; 85: 86-89.

Li CI. Racial and ethnic disparities in breast cancer stage, treatment, and survival in the United States. *Ethn Dis.* 2005; 15:S5-S9.

Lind T. Antenatal screening using random blood glucose values. *Diabetes* 1985; 34 (Suppl 2):17-20.

Lindsay MK, Graves W, Klein L: The relationship of one abnormal blood glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73:103-106.

Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27:1187-1195.

Macklon NS, Hop WC, Wladimiroff JW. Fetal cardiac function and septal thickness in diabetic pregnancy: a controlled observational and reproducibility study. *Br J Obstetr Gynaecol* 1998; 105: 661-6.

Mager M, Farese G: What is "true" blood glucose? A comparison of three procedures. *American Journal of Clinical Pathology* 1965; 44:104-08.

Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR: Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985; 2: 7-9.

Marsal K. Ultrasonic assessment of fetal activity. *Clin Obstet Gynecol* 1983; 10: 541-563.

Maslowitz S, Shimonovitz S, Lessing JB, Hochner-Celnikier D. The validity of oral glucose tolerance test after 36 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129:19-24.

Maternal-fetal medicine Committee, Medico-Legal Committee. Davies GA. Ant Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2000; 22 (6): 456-62.

Maulik D, Lysikiewicz A, Sicuranca G. Umbilical arterial Doppler sonography for fetal surveillance in pregnancies complicated by pregestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12: 417-22.

McFarland MB, Trylovich CG, Langer O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1988; 7:292-295.

McGrath-Ling M. Fetal Well-Being and Fetal Death. In: Winter TC, Sanders RC. *Clinical Sonography: A Practical Guide*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007; p: 502-512.

Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Ben-Haroush A. Sonographic Prediction of Fetal Macrosomia. *J Ultrasound Med* 2010; 29:225-230.

Merz E, Weber G. Placenta. In: Merz E, Bahlmann F. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Volume 1: Obstetrics*: 388-404; 2nd edition, Thieme, Stuttgart, New York 2005.

Metzger BE, Coustan DM, Organizing Committee: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B161-B167, 1998.

Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A: Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16:226-229.

Miller RS, Devine PC, Johnson EB. Sonographic Fetal Asymmetry Predicts Shoulder Dystocia. *Ultrasound Med* 2007; 26:1523-1528.

Modanlou HD, Komatsu G, Dorchester W, Freeman RK, Bosu SK. Large-for-gestational-age neonates: anthropometric reasons for shoulder dystocia. *Obstet Gynecol* 1982; 60:417-423.

Montagna M, Lippi G, Targher G, Fava C, Guidi GS. Glucose Challenge Test Does not Predict Gestational Diabetes Mellitus. *Inter Med* 2008; 47: 1171-74.

Montaner P, Ripolles J, Pamies C, Corcoy R. Measurement of fasting ketonuria and capillary blood glucose after main meals in women with gestational diabetes mellitus: How well is the metabolic picture captured? *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:722-728.

Moore TR, Coyle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1168.

Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine, principles and practice*. Philadelphia: WB Saunders; 1994. pp 934.

Morisset AS, Tchernof A, Dube MC, et al. Weight gain measures in women with gestational diabetes mellitus. *J. Women's Health* 2011; 20(3): 375-380.

Moses R, Griffiths R, Davis W. Gestational diabetes: Do all women need to be tested? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 387-389.

Most O, Langer O. Gestational diabetes: Maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, body mass index (BMI) and glycemic control. *Journal of Diabetes and Endocrinology* 2011; 2 (5): 53-61.

Murgia C, Berria R, Minerba L, Sulis S, Murenu M, Portoghese E, Garau N, et al. Risk assessment does not explain high prevalence of gestational diabetes mellitus in a large group of Sardinian women. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:26.

Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 135-141.

Nashaat EH, Mansour GM. Uncontrolled Diabetes Mellitus and Fetal Heart. *Researcher* 2010; 2: 45-55.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London, Royal College of Obstetricians and Gynaecology, 1993.

National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.

Naylor CD, Phil D, Sermer M, Chen E, Farine D: Selective screening for gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 337:1591-1596, 1997.

Nelson-Piercy C, Gale EAM. Do we know how to screen for gestational diabetes? Current practice in one regional health authority. *Diabetic Med* 1994; 11:493-8.

Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 183-196.

Ohagwu CC, Abu PO, Ezeokeke UO, Ugwu AC. Relationship between placental thickness and growth parameters in normal Nigerian fetuses. *African Journal of Biotechnology* 2009; 8: 133-138.

O'Sullivan JB, Kantor N: Variability of blood sugar levels with an automated method. *Public Health Reports* 1963; 78:1023-29.

O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13:278-85.

O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow R: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:895-900.

Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2007; 25:57-62.

Perović M, Garalejić E, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Jović Bojović D, Fazlagić A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational Diabetes Mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011. Doi: 10.3109/14767058.2011.634458

Persson M, Winkvist A, Mogren I. Surprisingly low compliance to local guidelines for risk factor based screening for gestational diabetes mellitus - A population-based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9:53.

Perucchini D, Fischer U, Spinassou GA, Huch R, Huch A, Lehmann R: Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 1999; 319:812-815.

Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: Impact on body weight regulation and obesity. *Physiology and Behavior* 2005; 86: 661-668.

Preece R, Jovanovic L. New and future diabetes therapies: are they safe during pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12(6): 365-75.

Quinlan PA, Cruz AL, Buhi WC, Martin M. Changes in placental ultrasonic appearance. I. Incidence of grade III changes in the placenta in correlation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1982a; 144: 468-470.

Quinlan PA, Cruz AL, Buhi WC, Martin M. II. Changes in placental ultrasonic appearance. II. Pathologic significance of grade III placental changes. *Am J Obstet Gynecol* 1982b; 144: 471-473.

Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; 52:2951-2958.

Raychaudhuri K, Maresh MJ: Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:190-194.

Reece EA, Holford T, Tuck S, Barger M, O'Connor TZ, Hobbins JCC. Screening for gestational diabetes: one hour carbohydrate test performed by a virtually, tasteless polymer of glucose. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 156:132-4.

Reece EA, Leguizamon G, Wiznitzer A. Gestational Diabetes: The need for a common ground. *Lancet* 2009;373:1789-96.

Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;7:1183-97.

Roberts AB, Baker JR, Court DJ, James AG, Henlez P, Ronazne ID. Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet* 1983; 2:998-1000.

Roberts RN, Moohan JM, Foo RLK, Harley JMG, Traub AI, Hadden DR. Fetal outcome in mothers with IGT in pregnancy. *Diabetic Med* 1993;10:438-43.

Rossi AC, Vimercati A, Greco P, Baldassarra PF, Lestingi D, Laforgia N, et al. Echographic measurement of subcutaneous tissue as fetal growth index. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2000; 71 Suppl 1: 379-82.

Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography Guidelines and Standards for Performance of the Fetal Echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 803-10.

Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd edn. Boston: Little, Brown and Company, 1991.

Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436.

Saldeen P, Olofsson P, Laurini RN. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105:136-142.

Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; DOI 10.1002/uog.8831

Samanta A, Burden ML, Burden AC, Jones GR. Glucose tolerance during pregnancy in Asian women. *Diabetes Res Clin Prac* 1989;7:127-35.

Sarris I, Ioannou C, Chamberlain P, et al. Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 266-273.

Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:614-20.

Schneider H, Reiber W, Sager R, Malek A. Asymmetrical transport of glucose across the in vitro perfused human placenta. *Placenta* 2003; 24:27-33.

Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-172.

Sfakianaki AK, Copel J. Routine prenatal ultrasonography as a screening tool. *Up To Date* 2006 (March). Available at: <http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=antenatl/18708&view=text> Accessed March 23, 2007.

Sharland GK, Allan LD. Screening for congenital heart disease prenatally. Results of a 2 ½ - year study in the South East Thames Region. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 220-5 (a).

Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echo-cardiography. Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2: 175-81 (b).

Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2003; Volume 2, Issue 3: 175-81.

SOGC Committee Opinion no.1. Routine screening for gestational diabetes mellitus in pregnancy. June 1992.

Spirt BA, Kagan EH. Sonography of the placenta. Semin Ultrasound 1980; 1: 293-309.

Stangenberg M, Agarwal N, Rahman F, et al. Frequency of HLA genes and islet cell antibodies (ICA) and result of postpartum oral glucose tolerance tests (OGTT) in Saudi Arabian women with abnormal OGTT during pregnancy. Diabetes Res. 1990; 14:9-13.

Story CJ, Roberts AP, Ryall RG: Borderline maintenance of erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate concentrations in normoxic type 1 (insulin dependent) diabetic subjects. *Clin Sci (Lond)* 1986; 70: 127-129.

Teasdale F. Histomorphometry of the placenta of the diabetic women: class A diabetes mellitus. *Placenta* 1981; 2:241-251.

Teramo KA, Widness JA, Clemons GK, Voutilainen P, McKinlay S, Schwartz R. Amniotic fluid erythropoietin correlates with umbilical plasma erythropoietin in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69:710 -716.

Thomas CR, Eriksson GL, Eriksson UJ. Effects of maternal diabetes on placental transfer of glucose in rats. *Diabetes* 1990; 39: 276-282.

Thompson MO, Vines SK, Aquilina J, Wathen NC, Harrington K. Are placental lakes of any clinical significance? *Placenta* 2002; Volume 23, Issue 8: 658-90.

Towner D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman JH, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995;18:1446-51.

US Food and Drug Administration. Fetal keepsake videos. Center for Devices and Radiological Health 2005 (August). Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/consumer/fetalvideos.html> Accessed December 29, 2006.

US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.

Vedavathi KJ, Swamy R, Kanavi RS, et al. Influence of Gestational Diabetes Mellitus on Fetal growth parameters. *Int J Biol Med Res.* 2011; 2(3): 832-834.

Veille JC, Hanson R, Sivakoff M, et al. Fetal cardiac size in normal, intrauterine growth restricted, and diabetic pregnancies. *Am J Perinat* 1993; 10:275-9.

Vimercati A, Scioscia M, Coluccia A, et al. Fetal subcutaneous adipose tissue and gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 468.

Vink JY, Poggi SH, Ghidini A, Spong CY. Amniotic fluid index and birth weight: is there a relationship in diabetics with poor glycemic control? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; Volume 195, Issue 3: 848-50.

Volkin L, Dargan RS. Study shows potential dangers of ultrasound in fetal development. *American Society of Radiologic Technologists* 2006 (August 14). Available at: <http://www.asrt.org/content/News/IndustryNewsBriefs/Sono/studyshows062408.aspx>. Accessed December 28, 2006.

Weber HS, Copel JA, Reece EA, et al.: Cardiac growth of fetuses in diabetic mothers with good metabolic control. *J Pediatr* 1991; 118; 103-7.

Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers: An indication of quality of diabetic control. *Lancet* 1977;1:15-18.

Wong SF, Chan FY, Oats JJN, McIntyre DH. Fetal Growth Spurt and Pregestational Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2002; 25:1681-1684.

World Health Organization (1999) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. [http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf] (accessed 7 July 2008)

Xing AY, Challier JC. Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:4097-4101.

Zamlynski J, Bodzek P, Olejek A, et al. Correlation between amniotic fluid index (AFI) and glucose concentration in amniotic fluid, glycaemia, glycosylated haemoglobin concentration during normal pregnancy and pregnancy complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Wieku Rozwoj.* 2005; 9(3 Pt 1): 407-16.

Zorn TM, Zuniga M, Madrid E, et al. Maternal diabetes affects cell proliferation in developing rat placenta. *Histol Histopathol* 2011;26:1049-1056.

SKRAĆENICE

ADA - American Diabetes Association

BMI - body mass index, indeks telesne mase

CTG - kardiokardigrafija

EBM - evidence based medicine, medicina zasnovana na dokazima

GCT - oralni test opterećenja sa 50 g glukoze

GDM - gestacioni dijabetes mellitus

T2DM - tip 2 dijabetes melitusa

NPV - negativna prediktivna vrednost

oGTT - oralni test opterećenja sa 100 g glukoze

PCOS - sindrom policističnih jajnika

PCR - polymerase chain reaction

PMt - perinatalni mortalitet

PMb - perinatalni morbiditet

PPV - pozitivna prediktivna vrednost

ROC - receiver-operator characteristic

SD - standardna devijacija

Sn - senzitivnost

Sp - specifičnost

BIOGRAFIJA AUTORA

Milan Perović, rođen 1974. je u Beogradu, gde završava gimnaziju sa prosekom 5,0 i upisuje Medicinski fakultet 1993. god. Bio je demonstrator na predmetu "Histologija sa embriologijom" i stipendista Vlade Republike Srbije. Diplomira sa prosekom 9,8. Zasniva radni odnos na Medicinskom fakultetu 1999. god. kao nosilac "Dekanovog staža". Državni ispit polaže 2000. god. i prelazi u KBC "Zemun", gde specijalizira ginekologiju i akušerstvo. Specijalistički ispit polaže sa odlikom 2004.god. Prelazi u GAK "Narodni front" 2012.god.

Na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2006. god. brani magistarsku tezu "Mesto vidoendoskopije u dijagnostici endometrioze u odnosu na neinvazivne dijagnostičke procedure".

Obuku iz ehokardiografije obavlja u Hospital de Clinicas, Parana University, Brazil. Na Medicinskom fakultetu u Beogradu pohađa "Školu reproduktivnog zdravlja", kurs "Prevenција vertikalne transmisije HIV-a", "Školu ultrazvuka u ginekologiji, perinatologiji i reproduktivnoj medicini", "Dijagnostika i vođenje multifetalnih trudnoća", "Trening videoendoskopskih procedura u ginekologiji". Završava kurseve "Congenital Anomalies in Gynaecology, Reproductive and Perinatal Medicine" Inter-University School of Medical Ultrasound "Ian Donald" i "Congenital anomalies and fetal echocardiography" International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology u Londonu. Na Imperial College, London, završava "Masterclass in Fetal Cardiology", "Course in Fetal Medicine" i "Advanced course in fetal echocardiography". Praksu obavlja u National Heart and Lung Institute, Institute for Reproductive and Developmental Biology, Royal Brompton Hospital, Centre for Fetal Care at Queen Charlotte's Hospital, gde uči ekspertni opstetrički ultrazvuk i fetalnu ehokardiografiju.

Subspecijalizaciju steriliteta i fertiliteta upisuje 2011. god.

Primarijus postaje 2012. god.

Stručne i naučne radove prezentuje na svetskim kongresima i publikuje u časopisima indeksiranim u Current Contents i Science Citation Index. Recenzent je međunarodnih časopisa "Medical Science Monitor", "Microscopy and Microanalysis" i "Psychiatria Danubina".

Koautor je udžbenika "Dijabetes i trudnoća" i "Patologija trudnoće".

Predavač je na međunarodnim i domaćim simpozijumima i kursevima.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а МИЛАН ПЕРОВИЋ

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Дијагностички значај ултразвучног скора у
откривању шеберне болести трудница"

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 09.06.2012.

Милан Перовић

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора МИЛАН ПЕРОВИЋ

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада "ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ УЛТРАЗВУЧНОГ СКОРА У ОТКРИВАЊУ
ШЕБЕРНЕ БОЛЕСТИ ТРУДНИЦА"

Ментор ДОЦ. ДР МИРОСЛАВА ТОЈНИЋ ДУГАЉИЋ

Потписани МИЛАН ПЕРОВИЋ

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 09.06.2012. год.

Милан Перовић

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„ДИЈАГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ УЛТРАЗВУЧНОГ СКОРА У
ОТКРИВАЊУ ШЕБЕРНЕ БОЛЕСТИ ТРУДНИЦА“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 09.06.2012. год.

Милан Јерковић